

**Aus dem Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-  
Maximilians- Universität München – Klinikum Großhadern  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser**

**Die diffuse Knochenmarksinfiltration des multiplen  
Myeloms in der Magnetresonanztomographie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig- Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von  
Vivian Cristina Baltin  
aus  
Bogen  
2007

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität  
München**

Berichterstatter: PD Dr. med. A. Baur- Melnyk

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. F. Th. Kolligs

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. G. Schmidt

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.2007

# **Die diffuse Knochenmarksinfiltration des multiplen Myeloms in der Magnetresonanztomographie**

	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung und Fragestellung</b>	<b>1</b>
<b>2. Grundlagen</b>	<b>2</b>
2.1 Das Knochenmark	2
2.2 Das multiple Myelom	3
<b>3. Patienten und Methode</b>	<b>20</b>
3.1 Patientenkollektiv	20
3.2 MRT- Sequenzen für die Untersuchung an der Wirbelsäule	21
3.3 Qualitativ visuelle Auswertung	23
3.4 Statistische Auswertung	23
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>26</b>
4.1 Patientenkollektiv und histologische Daten	26
4.2 Qualitativ visuelle Auswertung	35
4.3 Kontrastmittelapplikation	41
<b>5. Diskussion</b>	<b>46</b>
5.1 Myelominfiltration in der MRT: Korrelation zu histologischen Parametern	47
5.2 Qualitativ visuelle Auswertung	51
5.3 Kontrastmittelapplikation	54

<b>6. Zusammenfassung</b>	60
<b>7. Anhang</b>	62
<b>8. Literatur</b>	72
<b>9. Lebenslauf</b>	79
<b>10. Danksagung</b>	80

# **1. Einleitung und Fragestellung**

Das multiple Myelom ist eine Erkrankung des Knochenmarks, die durch eine monoklonale Proliferation von Plasmazellen und deren Vorstufen gekennzeichnet ist. Es kommt zu einer zunehmenden Infiltration des Knochenmarks, welche nach dem Wachstumsmuster in einen diffusen und fokalen Befall eingeteilt wird. Diese Infiltration bedingt eine Hemmung der Blutzellbildung und über eine Aktivierung der Osteoklasten Knochendestruktionen.

Lange Zeit war die Projektionsradiographie das einzige diagnostische Mittel, um die Knochendestruktionen darzustellen, welche sich aber oft erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zeigen.

Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) können Weichteilgewebe kontrastreich und hochauflösend dargestellt werden, sie erlaubt somit eine direkte Abbildung des Knochenmarks. In den letzten Jahren wurde die MRT immer mehr in die Diagnostik des multiplen Myeloms einbezogen. Zahlreiche Studien beschäftigten sich bereits mit dem Vergleich konventionelles Röntgen und MRT (Baur 2002a, Baur 2002c, Daffner 1986, Lecouvet 1999, Terti 1995), in den letzten Jahren auch einige mit der prognostischen Aussagekraft der MRT beim multiplen Myelom (Baur 2000, Moehler 2000, Moulopoulos 1995, Vande Berg 1996).

In unserer Studie wurde der diffuse Befall durch ein multiples Myelom analysiert. Ziel dieser Arbeit war es, folgende Fragestellungen zu bearbeiten:

- Welchen Zusammenhang hat das MRT- Infiltrationsausmaß mit histologischen Parametern?
- In welchem Zusammenhang stehen die Gefäßdichte und das histologische Infiltrationsausmaß im Knochenmark?
- Ist die qualitativ visuelle Befundung eine alternative diagnostische Methode zur Knochenmarkbiopsie?
- Welchen Stellenwert hat die Kontrastmittelapplikation?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Signalintensitätszunahme nach Kontrastmittelgabe und Gefäßdichte im Knochenmark?

## **2. Grundlagen**

### **2.1 Das Knochenmark**

#### Das normale Knochenmark

Als Knochenmark bezeichnet man das gesamte Weichgewebe im Innenraum des Knochens. Es wird unterschieden in rotes, blutzellbildendes Knochenmark und gelbes Fettmark. Zum Zeitpunkt der Geburt überwiegt das rote Knochenmark, das beim weiteren Knochenwachstum kontinuierlich durch gelbes Fettmark ersetzt wird. Im Alter von 25 Jahren ist dieser Prozeß dann weitgehend abgeschlossen und rotes Knochenmark findet sich nur noch in Wirbelkörpern, Rippen, Sternum, Becken, Schädel und proximalen Femura und Humeri. Das Gesamtgewicht des Knochenmarks beträgt dann 2-3 kg und besteht zu 40-60% aus Fettzellen, zu 10-15% aus Zellen der erythropoetischen Linie und zu 30-45% aus Zellen der myeloischen Linie (Lepenie 1995).

Die Plasmazelle als Endzelle der B- Lymphozytenentwicklung ist dabei ein normaler Bestandteil der Zellpopulation im Knochenmark, sie zeichnet sich durch ein basophiles Zytoplasma und die typische Radspeichenstruktur des Kerns aus.

Nach Ersatz des roten durch gelbes Knochenmark kann man einen altersabhängigen Rückgang des hämatopoetischen Marks von durchschnittlich 40% in der dritten Lebensdekade auf 29% in der achten Lebensdekade feststellen (Dunnill 1967). Entsprechend dazu nimmt der Fettmarkanteil mit dem Alter zu, wobei es neben dem hämatopoetischen Mark auch Knochenverluste ersetzt. Neben interindividuellen Unterschieden können sich auch intraindividuelle Unterschiede im Laufe des Lebens ergeben, z.B. bei chronischen Blutverlusten hypertrophiert das rote Mark mit Verdrängung des Fettmarks. Umgekehrt ist dieser Vorgang auch möglich.

Die Blutversorgung des Knochenmarks erfolgt durch nutritive Arterien, die die Kompakta schräg durchziehen und sich innerhalb der Markhöhle in mehrere kleine Arterien verzweigen (Keyserlingk 1978).

## Das Knochenmark beim multiplen Myelom

Der klinische Befund in Verbindung mit serologischen, hämatologischen und/oder radiologischen Veränderungen liefert in der Regel die Indikation zur Knochenmarks- Untersuchung. Dazu gehören die Knochenmarkbiopsie und – aspiration, deren Gewinnung in einer Sitzung erfolgen kann. Die Gewinnung der Proben erfolgt vorzugsweise am hinteren Beckenkamm, eine andere Möglichkeit ist die Sternalpunktion, die aber gefährlicher und schmerzhafter ist (Bartl 2002b).

Während man bei der Knochenmarkbiopsie die Histologie und Immunhistologie beurteilen kann, erlaubt die Aspiration Aussagen über Zytologie, Zytochemie, Immunzytologie, Labeling- Index, Zytogenetik und Molekulargenetik.

Bei mehr als 10% Plasmazellen im Knochenmarkaspirat muss an die Diagnose eines multiplen Myeloms gedacht werden. Eine Differenzierung zu einer reaktiven Plasmozytose, wie sie bei Patienten mit z.B. infektiösen und immunologischen Krankheiten vorkommt, ist dabei oft schwer.

Durch die Histologie kann zwischen einer reaktiven und neoplastischen Plasmozytose unterschieden werden. Bei der reaktiven Form sind die Plasmazellen bevorzugt entlang bzw. um die Kapillaren angeordnet und häufig mit Mastzellen und eosinophilen Granulozyten vermischt, während es beim multiplen Myelom zu einer anarchischen Verteilung der Myelomzellen zwischen den Fettzellen und der Hämatopoese kommt. Zudem können in der Histologie auch die Hämatopoese und Fettverteilung besser beurteilt werden. Auch das Infiltrationsmuster und die Zellmorphologie, die prognostische Relevanz besitzen, können in der Histologie beurteilt werden.

## **2.2 Das multiple Myelom**

### Begriff, Inzidenz, Ätiologie

Das multiple Myelom ist ein Leiden, dem eine monoklonale neoplastische Proliferation der B- Zellen zugrunde liegt. Es zählt zu den Non- Hodgkin- Lymphomen.

Die Inzidenz beträgt 3,2/100.000 bei Frauen und 4,7/100.000 bei Männern (Weiße) und nimmt ab der 4. Dekade mit steigendem Alter zu. In der schwarzen Bevölkerung liegt die Inzidenz etwa doppelt so hoch (Ries 1991). Die Ätiologie des multiplen Myeloms ist noch unbekannt. In einigen Fällen scheinen genetische Faktoren, ionisierende Strahlen, bestimmte Chemikalien und Metalle, chronische Antigenstimulation oder eine Virusbeteiligung eine Rolle zu spielen.

### Pathophysiologie und Symptomatologie

Die Klinik des multiplen Myeloms ist äußerst variabel. Symptome und Befunde sind Folge der expandierenden Tumorzellmasse und humoraler Faktoren, wobei die „typischen“ klinischen Bilder meist Komplikationen des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums sind.

#### Allgemeinsymptome:

Erste Beschwerden, die den Verdacht auf einen neoplastischen Prozess nahe legen, sind Leistungsknick, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche, seltener Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust.

#### Skelettsystem:

Knochenschmerzen sind ein häufiges Symptom bei Diagnosestellung. Allerdings wird durch frühzeitige Diagnose durch großzügigeren Einsatz von Laboruntersuchungen in neueren Studien auf eine sinkende Häufigkeit dieses Symptoms hingewiesen (Barlogie 1995, Boccadoro 1997).

Röntgenologisch weisen bei Diagnosestellung ca. 80% der Patienten eine diffuse Osteoporose und/oder Osteolysen auf, die Folge eines gesteigerten Knochenabbaus durch Sekretionsprodukte der Myelomzellen (Osteoklasten-aktivierender Faktor; OAF) und natürlich auch der Tumorausbreitung selbst sind.

#### Hyperkalzämie:

Die Hyperkalzämie ist bei Diagnose relativ selten, tritt aber im weiteren Krankheitsverlauf häufig auf.



Durch die lytische Aktivität der Osteoklasten- aktivierenden Faktoren kommt es zur Kalziummobilisation mit Hyperkalzämie und Hyperkalzurie. Symptome können Durst, Polyurie, Exsikkose und Eintrübung des Sensoriums sein.

#### Niere:

Sekundäre Nierenerkrankungen können beim multiplen Myelom jederzeit auftreten, ihr Spektrum reicht von asymptomatischen reversiblen Erhöhungen der Retentionswerte bis zum akuten Nierenversagen.

Die pathogenetischen Mechanismen, die zu einer Nephropathie führen, sind sehr unterschiedlich. Verantwortlich sind in erster Linie Hyperkalzämie, Bence- Jones- Proteinurie, Hyperurikämie, Infektionen, Amyloidose und Plasmazellinfiltration. Die Genese ist dabei meist multifaktoriell.

#### Hämatopoese:

Bei ca. 70% der Patienten ist eine normochrome, normozytäre Anämie vorhanden, die sich durch Blässe, Schwäche, Müdigkeit, Palpitationen oder Belastungsdyspnoe äußert.

Ursache hierfür ist eine Markverdrängung durch die Myelomzellen, des Weiteren kommen oft noch eine hämolytische und markatrophische Komponente hinzu. Eisenmangel oder Blutungen sowie eine Vermehrung des Plasmavolumens im Sinne einer Verdünnungsanämie sind Faktoren, die die Anämie zusätzlich verstärken können.

Die klinische Symptomatik wird durch eine hohe Paraproteinkonzentration verstärkt, dabei verschlechtert sich durch Aggregation von Erythrozyten (Sludge- Phänomen) und Hyperviskosität die Durchblutung im Kapillargebiet (Salmon 1988).

Während von allen hämatopoetischen Reihen die Erythropoese als erste beeinträchtigt ist, betrifft die Zytopenie im fortgeschrittenen Stadium auch die myeloische Reihe.

Die Leukopenie ist zusammen mit der Granulozytopenie und dem Antikörpermangel für die deutlich erhöhte Infektanfälligkeit verantwortlich.

Thrombopenien sind Ausdruck der Knochenmarkinsuffizienz, sie sind bei Diagnosestellung selten und werden im Krankheitsverlauf und unter Therapie

häufiger beobachtet. Liegt allerdings neben der Thrombopenie ein Gerinnungsfaktorenmangel vor, treten hämorrhagische Diathesen auf.

#### Blutungsübel:

Eine hämorrhagische Diathese kann durch Thrombopenie und Komplexbildung zwischen Paraprotein und Gerinnungsfaktoren (Faktoren I, II, V, VII, VIII) ausgelöst werden.

Weiterhin treten Blutungen bei Kryoglobulinämien auf, und schließlich kann ein Hyperviskositätssyndrom unter anderem zu Purpura, Epistaxis und gastrointestinalen Blutungen führen.

#### Hyperviskositätssyndrom:

Das Hyperviskositätssyndrom wird beim MM selten beobachtet (ca. 2%).

Klinisch stehen meist neurologische (Schwindel, Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit) und kardiologische Symptome, Sehstörungen und Retinopathien sowie eine hämorrhagische Diathese im Vordergrund. Die klinische Symptomatik tritt allerdings erst auf, wenn die Viskosität auf etwa das Dreifache der Norm erhöht ist.

Die Behandlung erfolgt durch die Therapie der Grundkrankheiten; wenn schwerwiegende klinische Symptome im Vordergrund stehen, kann eine Plasmapherese erforderlich werden.

#### Infektionen:

Ursächlich für die rezidivierenden, schwer therapierbaren, hauptsächlich bakteriellen (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* u.a.) Infekte sind die humorale Schwäche (Antikörpermangelsyndrom) und die Granulozytopenie. Betroffen sind etwa 20- 25% der Patienten.

#### Nervensystem:

Bei ca. 10% der Patienten findet man eine periphere sensomotorische Neuropathie (PNP), in 80% dieser Fälle steht klinisch das neuropathische Bild (subjektiv meist „Schmerz“) im Vordergrund.

### Haut:

Etwa 4% aller Myelompatienten weisen Hautveränderungen auf, die sich als blau- rötliche bis fleischfarbene, nicht- ulzerierende Plaques äußern und denen histologisch lymphoplasmazytoide Infiltrate zugrunde liegen.

Paraproteine mit Kryoglobulineigenschaften können zur Kälteurtikaria, Raynaud- Phänomen sowie Vaskulitis und Nekrose an den Akren führen.

### Monoklonale Immunglobuline:

Bei verschiedenen Krankheiten induzieren eine Vielzahl von Antigenen entsprechend viele Zellklone zur Antikörperproduktion. Dabei entsteht eine Reihe spezifischer Antikörpermoleküle mit unterschiedlicher Primärstruktur, Funktion und physiochemischer Eigenschaft, welche sowohl gleichen als auch unterschiedlichen Immunglobulinklassen und Leichtkettentypen angehören können. Elektrophoretisch resultiert eine mehr oder weniger breitbasig erscheinende Gamma- Globulinvermehrung, die als polyklonale Gammopathie bezeichnet wird.

Beim multiplen Myelom findet man hingegen eine exzessive Vermehrung antigenetisch, strukturell und funktionell einheitlicher Immunglobuline und/oder deren Fragmente, die als monoklonale Gammopathie bezeichnet werden. Diese monoklonalen Immunglobuline gehören immer nur einer Klasse und einem Leichtkettentyp an. Elektrophoretisch äußert sich diese Einheitlichkeit durch das Auftreten eines schmalbasigen Gradienten, der auch als M- Protein, M- Gradient oder M- Peak bezeichnet wird. Die Häufigkeit der Immunglobulinklassen beträgt dabei:

- IgG 60%
- IgA 22%
- IgD 2%
- Leichtketten (Bence- Jones) 15%
- non secretory 1%

Bei den Leichtketten- oder Bence- Jones- Myelomen handelt es sich um Myelome, die keine vollständigen Immunglobuline, sondern nur leichte Ketten sezernieren.

Die non secretory Myelome zeigen zwar immunzytologisch den Nachweis von monoklonalem Immunglobulin im Zytoplasma der Plasmazellen, erweisen sich aber ansonsten als komplett nicht- sekretorisch.

## Diagnostik

Am Anfang der Diagnostik steht die Anamnese und körperliche Untersuchung, erst danach folgen laborchemische, bildgebende und biopsische Maßnahmen.

Die Diagnose des multiplen Myeloms gilt als gesichert, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Nachweis von > 10% teilweise „atypischen“ Plasmazellen im Knochenmarkaspirat
- Nachweis eines M- Proteins im Serum und/oder Urin
- Nachweis von mindestens einer Osteolyse in der Projektionsradiographie

### Klinisch- chemische Untersuchungen:

- obligate Untersuchungen: BKS, Blutbild und Blutausstrich, Elektrolyt- und Substratbestimmungen
- Serum- und Urinprotein- Elektrophorese
- quantitative Ig- Bestimmung im Serum
- Immun- Elektrophorese im Serum und im Urin
- Immunfixations- Elektrophorese im Serum und im Urin
- $\beta_2$ - Mikroglobulin im Serum

### Radiologische Untersuchungen:

Die Basisdiagnostik des multiplen Myeloms wird mit der Projektionsradiographie durchgeführt. Sie umfasst die Aufnahme des Schädels in 2 Ebenen, der Wirbelsäule in 2 Ebenen, der proximalen Röhrenknochen in 2 Ebenen sowie des Beckens und des Hemithorax beidseits zur Darstellung der Rippen; also derjenigen Anteile, die der Verteilung des roten Knochenmarks beim Erwachsenen und somit auch dem häufigsten Manifestationsort des multiplen Myeloms entsprechen.

Im konventionellen Röntgenbild hängt das Erscheinungsbild des multiplen Myeloms sehr stark vom Ausmaß der Plasmazellinfiltration im Knochenmark ab, d.h. bei geringgradigem Befall fehlen röntgenologische Veränderungen. Mit zunehmendem Befall finden sich dann eine Osteoporose oder

umschriebene lytische Veränderungen ohne Sklerose. Die Osteoporose ist allerdings oft nicht von einer altersbedingten oder postmenopausalen Osteoporose abzugrenzen, während die Osteolysen erst sicher erkennbar werden, wenn die Tumorausbreitung die trabekuläre Knochenstruktur abgebaut hat.

Die Magnetresonanztomographie dagegen weist eine hohe Sensitivität für pathologische Knochenmarkprozesse auf, insbesondere dann, wenn keine ossäre Zerstörung vorliegt (Weigert 1987). Dies liegt darin begründet, dass die MRT aufgrund des höheren Weichteilkontrastes die Infiltration des Knochenmarks direkt darzustellen vermag.

Weiterhin kann durch die MRT zwischen einer alters- oder postmenopausal bedingten und einer tumorbedingten Osteoporose unterschieden werden (Baur 2002c).

#### *Knochenmarkbiopsie und Aspiration:*

Die beiden Methoden ergänzen sich diagnostisch in hohem Maß.

Neben der Diagnosesicherung und prognostischen Beurteilung des Tumors werden auch wichtige Informationen über die Blutbildung und den Knochenumbau gewonnen.

#### *Plasmazell- Labeling- Index (PCLI):*

Der PCLI ist definiert als der prozentuale Anteil monoklonaler Plasmazellen in S- Phase und wird in der Regel im Knochenmarkaspirat bestimmt. Er dient der Prognose beim multiplen Myelom und trägt zur Erkennung eines Krankheitsrückfalles bei.

Des Weiteren werden zur Diagnosestellung Immunzytologie, zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen herangezogen.

#### Prognose

Da die Lebenserwartung von Myelompatienten großen Variationen (einige Monate bis mehrere Jahre) unterliegt, ist eine prognostische Beurteilung für die Therapieplanung von besonderer Bedeutung.

Hinsichtlich der Tumorlast bei Diagnosestellung stellt das  $\beta$ 2- Mikroglobulin den besten Indikator dar; auf weitere prognostische Indikatoren wird im Folgenden kurz eingegangen.

#### $\beta$ 2- Mikroglobulin ( $\beta$ 2M):

$\beta$ 2- Mikroglobulin ist ein niedermolekulares Protein, das der leichten Kette der HLA- Klasse1- Moleküle entspricht und an der Zytoplasmamembran aller kernhaltigen Zellen nachgewiesen werden kann. Ursachen erhöhter Serumwerte sind Zelltod oder Membranumsatz, so dass dieser Wert die Tumorlast widerspiegelt. Da der  $\beta$ 2- Mikroglobulinwert aber auch bei anderen Erkrankungen, wie z.B. Entzündungen oder Niereninsuffizienz, erhöht ist, kann er hinsichtlich der Prognose ein falsches Ergebnis liefern.

#### Immunglobuline:

Die Höhe der Immunglobulinspiegel sind zwar Bestandteil der Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (Durie 1975), sie ließen aber oft keine unabhängige prognostische Bedeutung erkennen. Dennoch spiegelt die Immunglobulinkonzentration die Tumorlast wider. Eine Remission beim multiplen Myelom wird durch den Rückgang oder das Verschwinden des Paraproteins oder der Bence- Jones- Proteine definiert.

Der Immunglobulin- Subtyp spielt auch eine Rolle bei der prognostischen Beurteilung: Bence- Jones- Plasmazytome, IgD- und IgE- Myelome gehen mit einer schlechteren Prognose einher, IgG- und IgA- Myelome dagegen unterscheiden sich in ihrem klinischen Verlauf nicht wesentlich (Boccadoro 1995, Dietzfelbinger 2002).

#### Plasmazell- Labeling- Index (PCLI):

Wie bereits oben erwähnt, spiegelt der PCLI die proliferative Kapazität des malignen Klon wider und ist somit einer der aussagekräftigsten prognostischen Faktoren.

#### Zytogenetik:

In einem hohen Prozentsatz der Myelompatienten können genetische Anomalien nachgewiesen werden. Eine besondere Rolle scheint dabei die

Chromosom- 13- Deletion zu spielen, die sich als ein ungünstiger Prognosefaktor erwiesen hat (Desikan 2000).

#### Knochenmarkhistologie:

Zum einen hat die Plasmazellmorphologie, in Anlehnung an die Lymphomdiagnostik, eine gewisse prognostische Relevanz. Die sechs verschiedenen Gruppen von Myelomzellen können demnach in drei prognostische Grade eingeteilt werden (Bartl 1987):

- *Niedriger Malignitätsgrad:* Marschalko und kleinzelliger Typ (medianes Überleben: 40 Monate, 70% der Patienten)
- *Intermediärer Malignitätsgrad:* gekerbter, polymorpher und asynchroner Typ (medianes Überleben: 20 Monate, 28% d. Pat.)
- *hoher Malignitätsgrad:* blastischer Typ (medianes Überleben: 8 Monate, 2% d. Pat.)

Des Weiteren ist die prozentuale Plasmazellmenge im Markausstrich ein seit langem bekannter unabhängiger Faktor, der allerdings in seiner Aussagekraft noch von der Plasmazelldichte in der Knochenmarkbiopsie übertroffen wird (Bartl 1991). Das Problem hierbei ist, dass die Histologie immer nur einen kleinen Teil des Knochenmarks repräsentiert und besonders für den fokalen Befall keine repräsentativen Aussagen für das übrige Knochenmark machen kann. In dem Fall ist der radiologischen Abklärung, insbesondere der MRT, der Vorrang zu geben.

Zuletzt ist auch das Wachstumsmuster als unabhängiger prognostischer Faktor anerkannt. Man unterscheidet folgende Wachstumsformen, die hinsichtlich der medianen Überlebenszeit in drei Gruppen unterteilt werden können (Bartl 2002c):

<i>Diffus:</i>	42 Monate (Häufigkeit 52%)
<i>Nodulär:</i>	22 Monate (15%)
<i>Packed marrow:</i>	16 Monate (16%)

#### Stadieneinteilung

Für das multiple Myelom wurden bereits mehrere Stadiensysteme vorgeschlagen, in der Klinik hat sich dabei weltweit die Einteilung nach Durie

und Salmon (DS- System) durchgesetzt, die bereits 1975 entwickelt wurde. Dieses System teilt die Patienten in drei Gruppen ein, und zwar abhängig vom Hämoglobin, Serumkalzium, Ausmaß der Knochenläsionen und der Paraproteinkonzentration. Es wurde zusätzlich eine weitere Unterteilung entsprechend der Nierenfunktion in Stadium A und B unternommen.



Tab. 1: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (1975)

Stadium	Kriterien
I	Alle folgenden Kriterien: 1. Hämoglobin > 10 g/dl 2. Serumkalzium normal 3. Skelettsystem röntgenologisch normal oder nur ein solitärer Herd 4. Paraproteinkonzentration gering: - IgG < 5g/dl - IgA < 3 g/dl - Bence- Jones- Proteinurie < 4g/24h
II	Weder Stadium I noch III
III	Mindestens eines der folgenden Kriterien: 1. Hämoglobin < 8,5 g/dl 2. Serumkalzium erhöht 3. multiple Osteolysen oder generalisierte strähnige Osteoporose 4. Paraproteinkonzentration hoch: - IgG > 7 g/dl - IgA > 5 g/dl - Bence- Jones- Proteinurie > 12g/24h
Zusatz A: Serumkreatinin < 2 mg/dl	
Zusatz B: Serumkreatinin > 2 mg/dl	

Weitere Einteilungen:

Tab. 2: Bataille et al. (1992)

Stadium I:	β2- Mikroglobulin und CRP < 6 mg/l
Stadium II:	β2- Mikroglobulin oder CRP > 6 mg/l
Stadium III:	β2- Mikroglobulin und CRP > 6 mg/l

Tab. 3: Greipp et al. (1993)

Risikogruppe I- niedrig:	PCLI < 1% und $\beta$ 2M < 2,7 mg/l
Risikogruppe II- intermediär:	PCLI <= 1% und $\beta$ 2M >= 2,7 mg/l
Risikogruppe III- hoch:	PCLI > 1% und $\beta$ 2M > 2,7 mg/l

Trotz dieser vielfältigen Stadiensysteme wurde immer noch keine optimale Einteilung gefunden, so dass weitere zuverlässige und prognostisch unabhängige Faktoren herangezogen werden müssen, die genaue Aussagen über die Tumorlast und die proliferative Aktivität des Zellklons machen.

### Therapie

Das therapeutische Konzept beim multiplen Myelom beinhaltet ein zunächst abwartendes Verhalten im Stadium I nach Durie und Salmon. Der Einsatz einer sofortigen Therapie bei diesen Patienten bewirkt nachgewiesenermaßen keine Überlebenszeitverlängerung (Riccardi 2000). Das Stadium II und III bedeutet allerdings eine eindeutige Therapieindikation, um die Progression der Erkrankung zu verlangsamen (Alexanian 1969, Hiller 2002). Sie basiert auf folgenden Maßnahmen:

- Stammzell-/ Knochenmarktransplantation,
- konventionelle Chemotherapie,
- Thalidomidtherapie,
- Bisphosphonate,
- Strahlentherapie,
- operative Therapie und
- supportive Maßnahmen

#### Stammzell-/ Knochenmarktransplantation:

Bei der Stammzelltransplantation erfolgt zunächst eine Mobilisierung von Stammzellen aus dem Knochenmark. Die Stammzellprodukte werden durch Leukapherese gewonnen. Daran schließt sich eine Hochdosischemotherapie mit myeloablativer Wirkung und Ganzkörperbestrahlung an, die zuvor gesammelten Stammzellen werden dann über periphere Venen reinfundiert.

Der Vorteil der autologen Blutstammzelltransplantation gegenüber der anfänglich durchgeführten Knochenmarktransplantation liegt vor allem in der schnelleren Regeneration der Hämatopoese.

Die allogene Knochenmarktransplantation wird heutzutage nur noch bei Patienten unter 50 Jahren und bei Vorhandensein eines HLA- identischen Spenders durchgeführt.

#### Konventionelle Chemotherapie:

Patienten, für die eine Hochdosischemotherapie nicht in Frage kommt, ist die konventionelle Chemotherapie die Behandlung der Wahl.

Das gebräuchlichste Schema ist hierbei die Kombination von Melphalan und Prednison (Alexanian 1969). Die Ansprechrate liegt bei ca. 50% in der Primärtherapie und die Lebenserwartung konnte von wenigen Monaten auf ca. drei Jahre verbessert werden. Allerdings liegt die Rate an kompletten Remissionen unter 5%. Dosislimitierend wirkt sich die kumulative Knochenmarktoxizität von Melphalan aus, die zu anhaltenden Zytopenien und Dysplasien führen kann.

Alternative Chemotherapieschemata beinhalten andere Alkylanzien wie Cyclophosphamid oder Bendamustin.

Ein fester Bestandteil der meisten Chemotherapieschemata sind Glukokortikoide wie Prednison oder Dexamethason.

Des Weiteren werden Polychemotherapie- Schemata angewendet, die unterschiedliche Kombinationen von Alkylanzien, Anthrazyklinen, Glukokortikoiden, Vincristin, Etoposid und gelegentlich Platinderivaten darstellen.

Ein ebenfalls weit verbreitetes Schema stellt das VAD- Protokoll (Vincristin, Adriamycin, Dexamethason) dar, dessen Vorteile in der geringeren Myelosuppression und der Einsetzbarkeit bei Niereninsuffizienz liegen.

Der Nachteil der Polychemotherapie ist die ausgeprägte Immunsuppression und die Myelotoxizität.

#### Thalidomidtherapie:

In der Therapie des multiplen Myeloms wird vor allem die antiangiogenetische Wirkung von Thalidomid genutzt, angestrebt wird eine

Reduktion des Rezidivrisikos. Die Wirksamkeit konnte beim fortgeschrittenen und therapieresistenten multiplen Myelom nachgewiesen werden (Kyle 2001). Aufgrund seiner Toxizität wird Thalidomid momentan ausschließlich bei diesen Patientengruppen verwendet. Eine Kombination mit Melphalan und Prednison ist ebenfalls möglich.

#### Bisphosphonate:

Bisphosphonate sind eine Gruppe osteotroper Medikamente, deren Einsatz in der Onkologie hauptsächlich auf der Hemmung der Knochenresorption beruht. Sie bewirken eine Hemmung der Osteoklastenaktivität, eine Hemmung der Osteoklastenadhäsion, eine Abnahme der Osteoklastenzahl und eine Induktion der Apoptose. Aus all diesen Wirkungen ergibt sich eine positive Knochenbilanz. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass Bisphosphonate einen antiproliferativen Effekt auf das Tumorwachstum haben (Bartl 2000).

Die Indikationen für eine Bisphosphonattherapie beim multiplen Myelom sind demnach Hyperkalzämie, Knochenschmerz, Osteoporose, Osteolysen, aber auch die Prävention der Skelettkomplikationen. Am effizientesten haben sich hierbei Pamidronat und Clodronat erwiesen.

#### Strahlentherapie:

Die Indikationen einer Strahlentherapie beim multiplen Myelom sind folgende:

- Behandlung von Schmerzen bei Knochenbefall,
- Frakturprävention,
- konsolidierende Therapie,
- Beseitigung von paraossären Weichteilmassen und  
-in palliativer oder kurativer Intention als Halb- sowie Ganzkörperbestrahlung, meist mit Gesamtdosen von 7,5- 8,5 Gy in fünf Fraktionen.

Eine effektive Schmerzbehandlung ist ab einer Dosis von ca. 10- 15 Gy gewährleistet.

### Operative Therapie:

Ein Ziel beim multiplen Myelom sollte immer der Erhalt oder die Wiederherstellung einer schmerzfreien Mobilität des Patienten sein. Deswegen werden drohende oder manifeste pathologische Frakturen und deren Komplikationen operativ behandelt.

Weiterhin kann eine operative Reduktion der Tumormasse erfolgen, so dass ein verbessertes Ansprechen auf Chemo- oder Strahlentherapie erreicht wird.

### Supportive Maßnahmen:

Da das multiple Myelom nach wie vor nicht kurativ zu behandeln ist, kommt einer Verbesserung der Lebensqualität und einer möglichst ambulanten Kontrolle und Behandlung der Patienten eine besondere Rolle zu.

Bei Schmerzen, die meist von Knochenläsionen herrühren, kommt zunächst das von der WHO aufgestellte Stufenschema der Schmerztherapie zum Einsatz.

Eine physikalische Therapie zum Erhalt der Mobilität und zur Stärkung der Muskulatur sollte angeschlossen werden, sobald es die Situation des Patienten erlaubt.

Auch ist oft eine psychische Unterstützung der Patienten erforderlich.

### Varianten des multiplen Myeloms

Andere lymphoproliferative Erkrankungen mit Gammopathie neben dem manifesten multiplen Myelom sind:

- MGUS
- Smouldering Myelom
- Osteosklerotisches multiples Myelom
- Solitäres Plasmozytom des Knochens
- Extramedulläres Plasmozytom

### Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS):

Bei der MGUS handelt es sich um eine nicht behandlungsbedürftige Paraproteinämie, die meist als Zufallsbefund bei der Durchführung einer Serumelektrophorese auffällt. Zytologisch und histologisch findet man eine

morphologisch unauffällige Plasmazellpopulation bei nicht veränderten Laborparametern.

Trotz fehlender klinischer Symptomatik sollte eine Verlaufsbeobachtung durchgeführt werden, da innerhalb von 10 Jahren etwa 30% der Patienten ein multiples Myelom entwickeln.

#### Smouldering Myelom:

Das Smouldering Myelom ist eine Variante, die über viele Jahre konstant bleibt ohne Zeichen einer Progression. Es finden sich im Serum > 3g/dl monoklonales Protein und im Knochenmark mehr als 10% atypische Plasmazellen. Es liegen keine Myelom- typischen klinischen Zeichen vor.

#### Osteosklerotisches multiples Myelom:

Diese Variante zeichnet sich durch osteosklerotische Läsionen mit Polyneuropathie aus.

#### Solitäres Plasmozytom des Knochens:

Von einem solitären Plasmozytom spricht man, wenn ein einzelner, histologisch gesicherter Knochenherd vorliegt. Der Altersdurchschnitt liegt dabei etwa 10 Jahre unter dem generalisierter Myelome, es sind vorwiegend Männer betroffen. Bevorzugte Lokalisationen sind die Wirbelsäule (47%), die Extremitätenknochen (28%) und das Stammskelett (25%). Für die endgültige Diagnose und Abgrenzung zum generalisierten Myelom wird folgendes gefordert:

- negative Beckenkammbiopsie
- Röntgenuntersuchung des Skeletts negativ
- MRT der Wirbelsäule ohne Tumorbefund
- Skelettszintigraphie negativ
- niedriger oder fehlender Paraproteinspiegel

#### Extramedulläres Plasmozytom:

Beim extramedullären Plasmozytom siedeln sich entdifferenzierte Plasmablasten in Weichteilgeweben bzw. in einer extrazellulären

kollagenreichen Umgebung an. Diese sind dann der Ausgangspunkt für außerhalb des Knochenmarks gelegene monoklonale Plasmazellherde.

Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung, die als primäre oder alleinige Manifestation eines Plasmozytoms auftreten kann und meist im Naso- oder Oropharynx bzw. in den Halsweichteilen lokalisiert ist. Dementsprechend werden sie durch Atemwegsbehinderung, Epistaxis, Rhinorrhoe, Schmerzen und Halsweichteilschwellungen klinisch symptomatisch.

### **3. Patienten und Methode**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv umfasste 45 Patienten mit histologisch gesichertem diffusen Befall durch ein multiples Myelom. Der Altersdurchschnitt betrug 58,9 Jahre (36J- 79J), das Verhältnis Männer zu Frauen war 27/18. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lebten 27 der Patienten, 18 waren bereits verstorben.

Eingeschlossen wurden alle Patienten ohne vorangegangene Chemo- oder Strahlentherapie, bei denen eine Untersuchung der Wirbelsäule mittels MRT erfolgte. Die Wirbelsäulenaufnahmen stammten aus den Jahren 1991- 2001 und wurden retrospektiv ausgewertet. Verwendet wurden T1- gewichtete Sequenzen, die bei diffuser Infiltration durch eine homogene Signalabsenkung gekennzeichnet sind sowie fettgesättigte STIR- Sequenzen, die durch ein erhöhtes Signal gekennzeichnet sind.

Des Weiteren erfolgte bei allen Patienten eine Untersuchung von folgenden klinisch- laborchemischen Parametern, die nicht mehr als 2 Wochen vom MRT- Untersuchungszeitpunkt abwichen:

- Hämoglobingehalt (g/dl)
- Immunglobulinkonzentration (quantitative Immunglobulinbestimmung in g/l)
- Calciumwert (mmol/l)
- Kreatininwert (mg/dl)

Aufgrund dieser Daten und dem Befund des Skelettstatus in der Projektionsradiographie erfolgte dann die Einteilung in das Stadiensystem nach Durie und Salmon (Tab. 1).

Weiterhin wurde bei allen Patienten der Beckenkamm- Biopsiebefund ausgewertet, dessen Untersuchungszeitpunkt nicht mehr als 12 Wochen vom kernspintomographischen Untersuchungszeitpunkt abwich. Die Biopsie wurde nach Yamshidi durchgeführt (mittlere Größe: 20x2mm) und der Befund durch einen auf diesem Gebiet erfahrenen Histologen erstellt.



Folgende Daten wurden dabei erhoben und statistisch ausgewertet:

<i>Infiltratmenge:</i>	bis 20 Vol%= geringe Infiltration 20- 50 Vol%= mittelgradige Infiltration >50 Vol%= hochgradige Infiltration
<i>Hämatopoese:</i>	normal, vermindert
<i>Fettgehalt:</i>	normal, vermehrt, vermindert
<i>Gefäßdichte:</i>	gering, mittel, hochgradig

Das Ausmaß der Infiltration an der Wirbelsäule in der MRT wurde in drei Stadien eingeteilt:

- MRT I:           kein Nachweis eines Befalls; normal erscheinendes Knochenmark (Abb. 1)
- MRT II:       mittelgradig diffuse Infiltration; die Signalintensität war auf T1-gewichteten SE- Sequenzen im Knochenmark homogen erniedrigt, ein Kontrast zur hypointensen Bandscheibe aber noch erkennbar, in der STIR-Sequenz ist ein diffus erhöhtes Signal erkennbar (Abb. 3)
- MRT III:       hochgradig diffuse Infiltration; starke homogene Signalerniedrigung auf T1- gewichteten SE- Bildern, der Kontrast zur Bandscheibe war deutlich verringert bzw. war die Bandscheibe annähernd isointens oder sogar hyperintens zum Knochenmark dargestellt, die STIR-Aufnahme zeigte einen homogenen Signalanstieg (Abb. 5)

### **3.2 MRT- Sequenzen für die Untersuchung an der Wirbelsäule**

Das hier angewandte Untersuchungsverfahren erfolgte nach einem standardisierten Protokoll mit einer Wirbelsäulen- Arrayspule bei 1,5 Tesla (Magnetom Vision/Symphony, Siemens, Erlangen). Es umfasste native T1-gewichtete Spinecho- Sequenzen (TR/TE: 450/12ms) vor und nach intravenöser Injektion von Kontrastmittel (Gadolinium- DTPA, 0,2ml/kg Körpergewicht) und short- tau inversion recovery/STIR- Sequenzen (TR/TE/TI: 3600/60/150ms). Das Bildfeld war 25x50cm, die Matrix 240/256x512, die Schichtdicke 4mm. Es wurden ausschließlich sagittale

Schichten der BWS und LWS ausgewertet. Um Pulsationsartefakte zu vermeiden, wurde ein sagittaler Sättigungsbalken vor die Wirbelsäule gelegt.

Vor und nach Kontrastmittelgabe wurden Messungen der Signalintensität (SI) durchgeführt und der prozentuale Anstieg der Signalintensität wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{(\text{SI nach KM} - \text{SI vor KM})}{\text{SI vor KM}} \times 100$$

Die Messungen erfolgten in drei kreisförmigen „regions of interest“ (ROIs, Mittelwert 1,2cm<sup>2</sup>; 0,2- 2,1cm<sup>2</sup>), die bei jedem Patienten in drei Wirbelkörpern platziert wurden. Aus den drei Messungen wurde jeweils der Mittelwert berechnet. Es wurden nur Wirbelkörper in der Nähe des Zentrums der Wirbelsäulenspule verwendet, um spulenabhängige Verluste zu vermeiden. Sagittale Schnitte in der Nähe der basivertebralen Venen wurden ausgeschlossen. Die ROIs wurden an identischen Orten im Wirbelkörper vor und nach Kontrastmittelgabe platziert.

Um die Normalwerte für die Kontrastmittelzunahme im gesunden Wirbelkörper eines Erwachsenen zu ermitteln, wurden 108 Personen unterschiedlichen Alters (Altersdurchschnitt 50 Jahre, 19J- 77J, Verhältnis Männer zu Frauen 59/49) retrospektiv ausgemessen. Die Indikationen zur MRT bei diesen Patienten waren entweder ein Verdacht auf Spinalkanalstenose, Bandscheibenprolaps oder Degeneration. Des Weiteren durfte bei diesen Patienten keine akute oder chronische Entzündung, kein Malignom oder eine hämatologische Erkrankung vorliegen. Die prozentuale Zunahme wurde nach demselben Schema wie bei den Patienten mit multiplem Myelom errechnet.

Das Kontrollkollektiv wurde in zwei Altersklassen unterteilt, Gruppe 2 entsprach dem durchschnittlichen Alter der Myelompatienten.

Gruppe 1: < 35 Jahre (n= 22, Altersdurchschnitt 29 Jahre, 19J- 34J)

Gruppe 2: >= 35 Jahre (n= 86, Altersdurchschnitt 55 Jahre, 35J- 77J)

### **3.3 Qualitativ visuelle Auswertung**

Die qualitativ visuelle Auswertung der MRT- Bilder der Myelompatienten durch drei voneinander unabhängige erfahrene Radiologen wurde durch MRT- Bilder von 30 Patienten ohne multiples Myelom ergänzt. Diese Patienten waren Teil des oben erwähnten Kontrollkollektivs.

Die Auswertung durch die Untersucher erfolgte in drei Teilschritten: im ersten Reading wurden nur die T1- gewichteten Sequenzen befundet, im zweiten Reading nur STIR- Sequenzen und im dritten Reading beide Sequenzen zusammen.

Bei neun Patienten waren keine STIR- Sequenzen vorhanden, bei sieben wurden diese durch T2- gewichtete Sequenzen ersetzt, die restlichen zwei wurden hinsichtlich dieser Sequenz nicht befundet.

Die Befundung erfolgte ohne Kenntnis klinischer, histologischer oder laborchemischer Parameter.

Da die Histologie als Gold- Standard in der Diagnostik des multiplen Myeloms angesehen werden kann, wurde die visuelle Auswertung mit dem Infiltrationsausmaß in der Histologie verglichen.

Aus den einzelnen Readings wurden dann die Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert sowie die diagnostische Genauigkeit (accuracy) errechnet. In unserem Fall gibt die Sensitivität die Wahrscheinlichkeit an, mit der man in der MRT Myelompatienten als solche erkennt. Die Spezifität dagegen ist die Wahrscheinlichkeit, mit der man in der MRT gesunde Patienten auch als solche erkennt (Abb. 7 und 8, Anhang Tab. 23- 31).

### **3.4 Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung verwendeten wir das Programm „SPSS für Windows“.

Bei der Berechnung der Signifikanzen galt ein p- Wert < 0,05 als statistisch signifikant.

Miteinander verglichen wurden das Infiltrationsausmaß in der MRT mit dem Infiltrationsausmaß in der Histologie, der Hämatopoese, dem Fettgehalt und

der Gefäßdichte (Tab. 5- 7). Die Berechnung der Korrelationen erfolgte hierbei mit dem Kruskal- Wallis- Test.

Mit dem Spearman Rang Test wurde die Gefäßdichte mit dem histologischen Ausmaß verglichen (Tab. 8).

Anhand der Pearson Korrelation wurde bestimmt, ob das Alter der Personen einen Einfluss auf die Signalintensitätszunahme nach Kontrastmittelgabe hat (Abb. 9).

Mit dem Mann Whitney U- Test wurde ermittelt, ob die Signalzunahme signifikante Unterschiede zwischen dem Normalkollektiv und den (Myelompatienten aufwies und ob es signifikante Unterschiede in der Signalzunahme innerhalb der Gruppe der diffus infiltrierten Fälle gab (Abb. 10, Tab. 12).

Weiterhin wurde mit diesem Test auch die Korrelation zwischen Gefäßdichte und Signalintensitätszunahme berechnet (Abb. 11, Tab. 13).

Die Korrelation zwischen Hämatopoese und Signalzunahme wurde mit dem Spearman Rang Test ermittelt, diejenige zwischen Fettgehalt und Signalzunahme mit dem  $\chi^2$ - Test.

Mit dem Spearman Rang Test wurde außerdem die Korrelation zwischen Hämatopoese und histologischem Ausmaß und die Korrelation zwischen Fettgehalt und histologischem Ausmaß berechnet.

Weiterhin wurde die Befunder- Übereinstimmung ermittelt, um eine Aussage über die Reproduzierbarkeit der visuellen Befundung der MRT- Bilder hinsichtlich der diffusen Infiltration zu erhalten. Die Befunder- Übereinstimmung wird durch  $\kappa$  (Kappa) ausgedrückt und sagt etwas über die Übereinstimmung der Beobachter in ihren Urteilen aus. Der Wertebereich für  $\kappa$  liegt zwischen -1 und +1. Ein Wert von 1 bedeutet perfekte Übereinstimmung, ein Wert von 0 bedeutet, dass die Übereinstimmung nicht über das zufallsbedingte Maß hinausgeht, negative Kappa- Werte bedeuten eine Übereinstimmung, die sogar noch schlechter ist als das zufallsbedingte Maß. Hohe Kappa- Werte bedeuten demnach, dass die Ergebnisse vom Beobachter unabhängig und somit das Verfahren objektiv ist.

Um einen ungefähren Anhalt für die Bewertung der  $\kappa$ - Werte zu erhalten, soll folgende Tabelle dienen: (angepasst nach Landis und Koch, 1977)

<b>K- Wert</b>	<b>Grad der Übereinstimmung</b>
< 0,20	schlecht
0,21- 0,40	gering
0,41- 0,60	mäßig
0,61- 0,80	gut
0,81- 1,00	sehr gut

Tab. 4: Deutung von Kappa

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patientenkollektiv und histologische Daten**

#### Klinische Daten

Von den insgesamt 45 Patienten mit diffusem Befall hatten 29 ein IgG-, 10 ein IgA-, 4 ein Bence- Jones- und jeweils ein Patient ein IgD- und ein Nicht-sezernierendes- Myelom.

20 Patienten wurden nach dem Stadiensystem von Durie und Salmon in Stadium I eingestuft, 13 Patienten in Stadium II und 12 Patienten in Stadium III.

#### Histologie

Laut histologischer Einteilung wiesen 16 Patienten eine geringe, 18 Patienten eine mittelgradige und 10 Patienten eine hochgradige Infiltration auf. Die Hämatopoese war bei 8 Patienten normal und bei 36 Patienten vermindert, der Fettgehalt bei 12 Patienten normal, bei 12 Patienten vermindert und bei 20 Patienten vermehrt.

Bei einem Patienten konnte anhand des histologischen Befundes keine Aussage bezüglich der Infiltration, Hämatopoese und Fettgehalt gemacht werden. Dieser Patient wurde als geringgradig befallen eingestuft, da alle anderen Parameter (wie z.B. Stadieneinteilung nach Durie und Salmon, Gefäßneubildung) mit einem geringen Befall übereinstimmten.

Des Weiteren wurde bei 38 Patienten die Angiogenese beurteilt, dabei wiesen 18 Patienten eine geringe, 11 Patienten eine mittlere und 9 Patienten eine hohe Gefäßdichte auf.

### Korrelation zwischen dem MRT- Infiltrationsausmaß und dem Infiltrationsausmaß in der Histologie

36/44 Patienten (82%) zeigten eine vollständige Übereinstimmung bezüglich des Infiltrationsausmaßes in der MRT und Histologie. 1 Patient wies eine mittelgradige Infiltration in der MRT auf, wurde aber histologisch als geringer Befall eingestuft. 6 Patienten wurden histologisch als mittelgradig eingestuft, drei davon zeigten aber in der MRT keinen Befall und die anderen 3 einen hochgradigen Befall. Weiterhin wurde 1 Patient histologisch als hochgradig eingestuft und MR- tomographisch als mittelgradig.

Es ergab sich eine hochsignifikante Korrelation nach Kruskal- Wallis zwischen dem MR- tomographischen und histologischen Infiltrationsausmaß ( $p < 0,0001$ ).

	Histo 1	Histo 2	Histo 3
<b>MRT I</b>	15	3	0
<b>MRT II</b>	1	12	1
<b>MRT III</b>	0	3	9

Tab. 5: Korrelation zwischen dem MRT- und dem histologischen Infiltrationsausmaß (Histo 1= geringe, Histo 2= mittelgradige, Histo 3= hochgradige Infiltration)

### Korrelation zwischen dem MRT- Infiltrationsausmaß und dem Hämatopoese- und Fettgehalt in der Histologie

Zwischen dem MRT- Befund und der Hämatopoese ergab sich keine signifikante Korrelation (Kruskal- Wallis,  $p = 0,1$ ), im Gegensatz zur Korrelation zwischen MRT- Befund und Fettgehalt. Der Fettgehalt korrelierte invers mit dem MRT- Infiltrationsausmaß. Der Fettgehalt nahm bei höhergradigem Befall signifikant ab (Kruskal- Wallis,  $p < 0,001$ ).

	Hämatopoese		Fettgehalt		
	normal	vermindert	normal	vermehrt	vermindert
<b>MRT I</b>	6	12	6	12	0
<b>MRT II</b>	1	13	5	6	3
<b>MRT III</b>	1	11	1	2	9

Tab. 6: Korrelation zwischen dem MRT- Infiltrationsausmaß und dem Hämatopoese- und Fettgehalt

#### Korrelation zwischen dem MRT- Infiltrationsausmaß und der Gefäßdichte

27/38 Patienten (71%) zeigten eine komplette Übereinstimmung bezüglich des MR- tomographischen Infiltrationsausmaßes und der Gefäßdichte. 4 Patienten zeigten eine geringe Gefäßdichte, 3 davon wurden MR- tomographisch als mittelgradig eingestuft und einer als hochgradig. Weitere 4 Patienten zeigten in der Histologie eine mittlere Gefäßdichte, davon wurden 2 allerdings als geringgradig und 2 als hochgradig infiltriert in der MRT angesehen. Eine hochgradige Gefäßdichte in der Histologie zeigten 3 Patienten, die allerdings MR- tomographisch als mittelgradig eingestuft wurden.

Somit ergibt sich eine signifikante Korrelation (Kruskal- Wallis,  $p < 0,0001$ ).

	Gefäßdichte		
	gering	mittel	hoch
<b>MRT I</b>	14	2	0
<b>MRT II</b>	3	7	3
<b>MRT III</b>	1	2	6

Tab. 7: Korrelation zwischen MRT- Infiltrationsausmaß und Gefäßdichte



### Korrelation zwischen der Gefäßdichte und dem Infiltrationsausmaß in der Histologie

27/38 Patienten (71%) zeigten eine gute Übereinstimmung hinsichtlich der Gefäßdichte und dem histologischen Ausmaß. Fünf Patienten hatten eine geringe Gefäßdichte, wurden aber histologisch als mittelgradig befallen eingestuft. Zwei Patienten wiesen eine mittelgradige Gefäßdichte bei einer histologisch hochgradigen Infiltration auf, ein Patient eine hohe Gefäßdichte bei histologisch geringem Befall und weitere drei Patienten mit ebenfalls hoher Gefäßdichte einen histologisch mittelgradigen Befall.

Es ergibt sich hiermit eine hochsignifikante Korrelation (Spearman Rang,  $p < 0,0001$ ); die Gefäßdichte nimmt mit zunehmendem Infiltrationsausmaß zu.

	Gefäßdichte		
	gering	mittel	hoch
<b>Histo 1</b>	13	0	1
<b>Histo 2</b>	5	9	3
<b>Histo 3</b>	0	2	5

Tab. 8: Korrelation zwischen Gefäßdichte und histologischer Infiltration



Abb. 1: Von links nach rechts: T1- gewichtete Sequenz, fettgesättigte STIR-Sequenz, T1- gewichtete Sequenz nach Kontrastmittel bei einem Patienten mit histologisch gering diffusen Befall des Knochenmarks.

Die T1- gewichtete Sequenz zeigt ein nur gering abgesenktes Signal aufgrund eines weitgehend erhaltenen Fettgehalts des Knochenmarks. Die STIR- Aufnahme zeigt ein regelrechtes Signalverhalten. Nach Kontrastmittelgabe wurde eine pathologische Kontrastmittelaufnahme von über 40% berechnet.

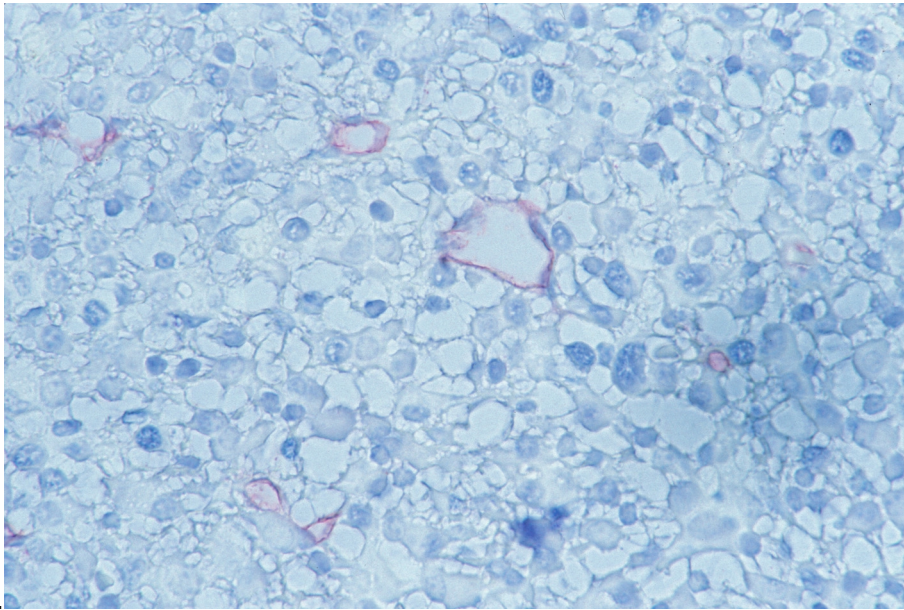


Abb. 2: In der Knochenmarkhistologie zeigt sich eine Fettzellvermehrung und hämatopoetisches Knochenmark mit geringer Infiltration durch Plasmazellen. Dieser Befall ist in der MRT nicht zu sehen.

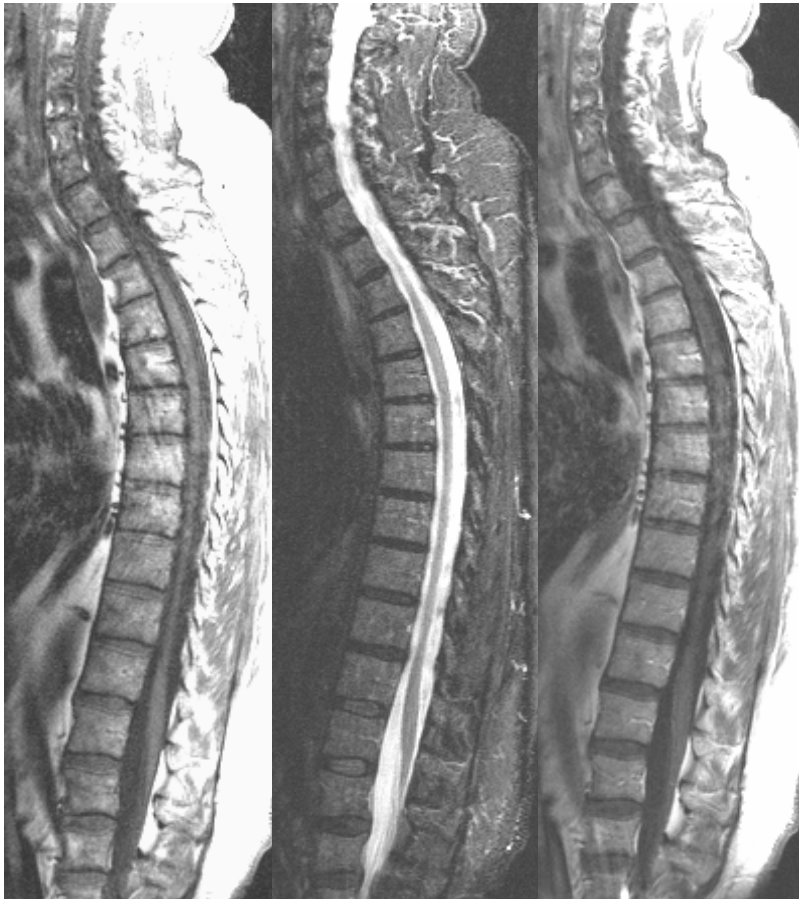


Abb. 3: Von links nach rechts: T1- gewichtete Sequenz, fettgesättigte STIR-Sequenz, T1- Sequenz nach Kontrastmittel bei einem Patienten mit histologisch mittelgradig diffusen Befall des Knochenmarks.

In der T1- gewichteten Sequenz ist das Signal diffus gemindert, der Kontrast zu den Bandscheiben ist jedoch noch erhalten. In der STIR- Sequenz ist entsprechend ein diffus erhöhtes Signal erkennbar. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich eine deutlich pathologische Zunahme der Signalintensität (68%) als Zeichen der Tumordinfiltration.

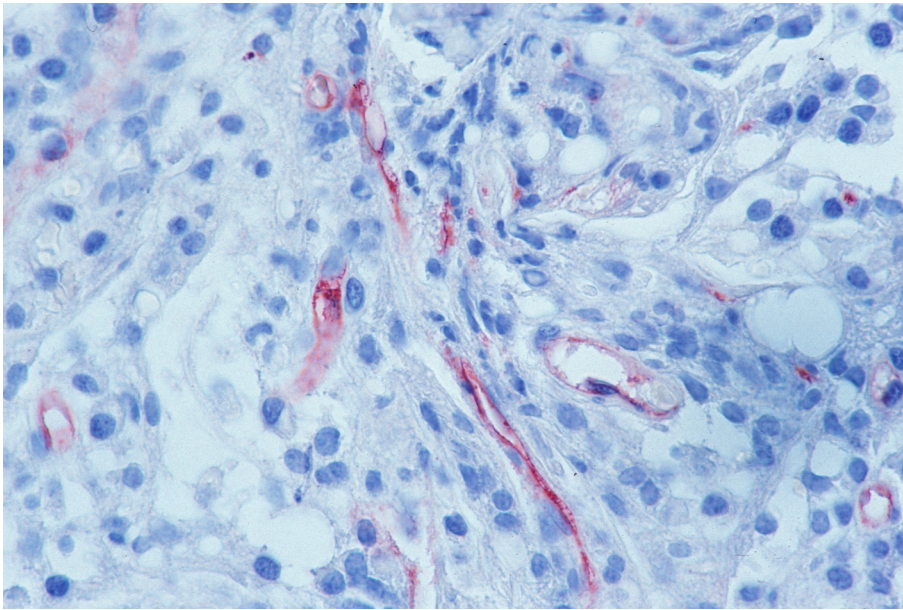


Abb. 4: Knochenmarkhistologie desselben Patienten mit mittelgradig diffusem Befall



Abb. 5: Von links nach rechts: T1- gewichtete Sequenz, fettgesättigte STIR- Sequenz, T1- gewichtete Sequenz nach Kontrastmittel bei einem Patienten mit histologisch hochgradig diffusen Befall.

Auf dem T1- gewichteten SE Bild ist ein starker homogener Signalabfall des Knochenmarks erkennbar, das Bandscheibensignal ist isointens zum Knochenmark. Die STIR- Aufnahme zeigt einen homogenen Signalanstieg. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich eine Zunahme der Signalintensität von 97%, die deutlich pathologisch ist.



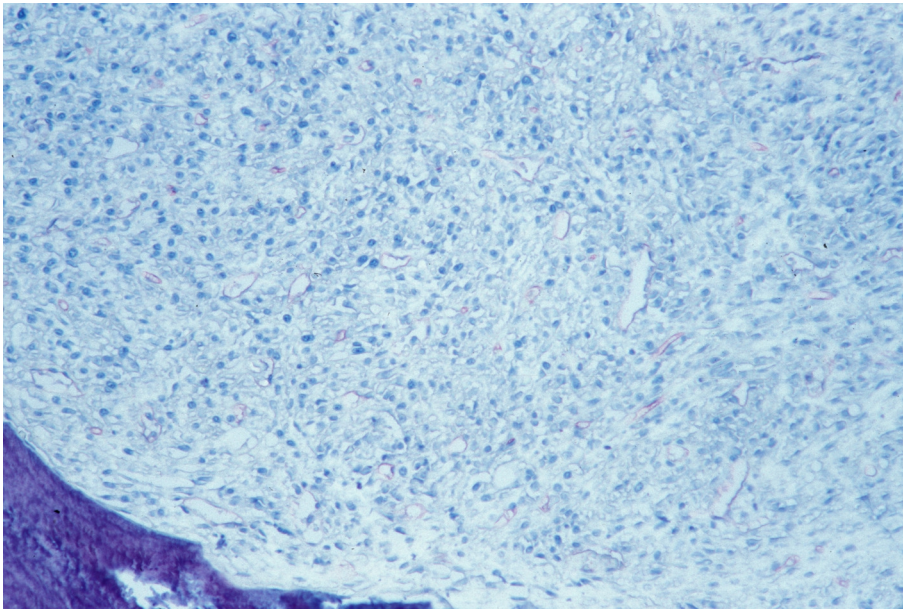


Abb. 6: Knochenmarkhistologie desselben Patienten mit hochgradig diffusen Befall. Komplette Fettmarkverdrängung durch atypische Plasmazellen.

## **4.2 Qualitativ visuelle Auswertung**

### **Visuelle Befundung durch Untersucher 1**

Vier von 17 Patienten (24%) mit histologisch geringem Befall wurden im 1. Reading (T1- gewichtete Sequenzen) vom Untersucher 1 als durch ein multiples Myelom befallen eingeteilt. Im 2. Reading (STIR- Sequenzen) war es nur ein Patient (6%) mit histologisch geringem Befall und im 3. Reading (T1- gewichtete und STIR- Sequenzen) zwei Patienten (12%), die als multiples Myelom identifiziert wurden. Bei den Patienten, die histologisch einen mittleren Befall zeigten, wurden im 1. Reading 16 von 18 (89%), im 2. Reading 9 von 18 (50%) und im 3. Reading wieder 16 von 18 Patienten (89%) als befallen eingestuft. Die Patienten mit histologisch hochgradigem Befall wurden im 1. und 3. Reading alle als befallen befundet (100%), im 2. Reading (von zwei Patienten waren keine STIR- gewichteten Sequenzen vorhanden) hingegen nur sieben von acht Patienten (88%).

Demnach ergaben sich für die Befundung der T1w- SE- Sequenzen eine Sensitivität von 67%, eine Spezifität von 93% und eine diagnostische Genauigkeit (accuracy) von 81%. Die Sensitivität bei der Befundung der

STIR- Sequenzen betrug 39,5%, die Spezifität 100%, die diagnostische Genauigkeit 79%. Bei der Befundung beider Sequenzen zusammen (T1w- SE- und STIR- Sequenz) war die Sensitivität 62%, die Spezifität 93%, die diagnostische Genauigkeit 87%.

	<b>Befall in der Histologie</b>		
	<b>gering</b>	<b>mittel</b>	<b>hoch</b>
<b>T1w- SE</b>	4/17	16/18	10/10
<b>STIR</b>	1/17	9/18	7/8
<b>T1w- SE + STIR</b>	2/17	16/18	10/10

Tab. 9: visuelle Befundung durch Untersucher 1

#### Visuelle Befundung durch Untersucher 2

Untersucher 2 identifizierte im 1. Reading sieben von 17 (41%), im 2. Reading vier von 17 (24%) und im 3. Reading drei von 17 Patienten (18%) mit histologisch geringem Befall als multiples Myelom. Unter den Patienten mit mittlerem histologischem Befall wurden im 1. Reading 16 von 18 (89%), im 2. Reading 13 von 18 (72%) und im 3. Reading 16 von 18 Patienten (89%) erkannt. Die histologisch hochgradig befallenen Patienten wurden von Untersucher 2 in allen drei Readings als befallen befundet (100%).

Die Sensitivität im 1. Reading betrug somit 73%, die Spezifität 83% und die diagnostische Genauigkeit 73%. Im 2. Reading ergab sich eine Sensitivität von 58%, eine Spezifität von 100% und eine diagnostische Genauigkeit von 77%. Im 3. Reading betrug die Sensitivität 64%, die Spezifität 93%, und die diagnostische Genauigkeit 84%.



	<b>Befall in der Histologie</b>		
	<b>gering</b>	<b>mittel</b>	<b>hoch</b>
<b>T1w- SE</b>	7/17	16/18	10/10
<b>STIR</b>	4/17	13/18	8/8
<b>T1w- SE + STIR</b>	3/17	16/18	10/10

Tab. 10: visuelle Befundung durch Untersucher 2

#### Visuelle Befundung durch Untersucher 3

Unter den Patienten mit histologisch geringem Befall befand Untersucher 3 im 1. Reading sieben von 17 (41%), im 2. Reading vier von 17 (24%) und im 3. Reading sechs von 17 Patienten (35%) als durch ein multiples Myelom befallen. 16 von 18 Patienten (89%) mit mittelgradigem Befall in der Histologie wurden im 1. Reading, 13 von 18 Patienten (72%) im 2. Reading und 15 von 18 Patienten (83%) im 3. Reading als befallen eingestuft. Ebenso wie Untersucher 2 befand Untersucher 3 alle histologisch hochgradig befallenen Patienten als durch ein multiples Myelom erkrankt (100%).

Im 1. Reading konnten eine Sensitivität von 73%, eine Spezifität von 90% und eine diagnostische Genauigkeit von 73% berechnet werden. Im 2. Reading ergaben sich für die Sensitivität 58%, für die Spezifität 100% und für die diagnostische Genauigkeit 78%. Die Sensitivität im 3. Reading betrug 69%, die Spezifität 97% und die diagnostische Genauigkeit 80%.

	Befall in der Histologie		
	gering	mittel	hoch
<b>T1w- SE</b>	7/17	16/18	10/10
<b>STIR</b>	4/17	13/18	8/8
<b>T1w- SE + STIR</b>	6/17	15/18	10/10

Tab. 11: visuelle Befundung durch Untersucher 3

Mittlere Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit der visuellen Befundung durch die drei Untersucher

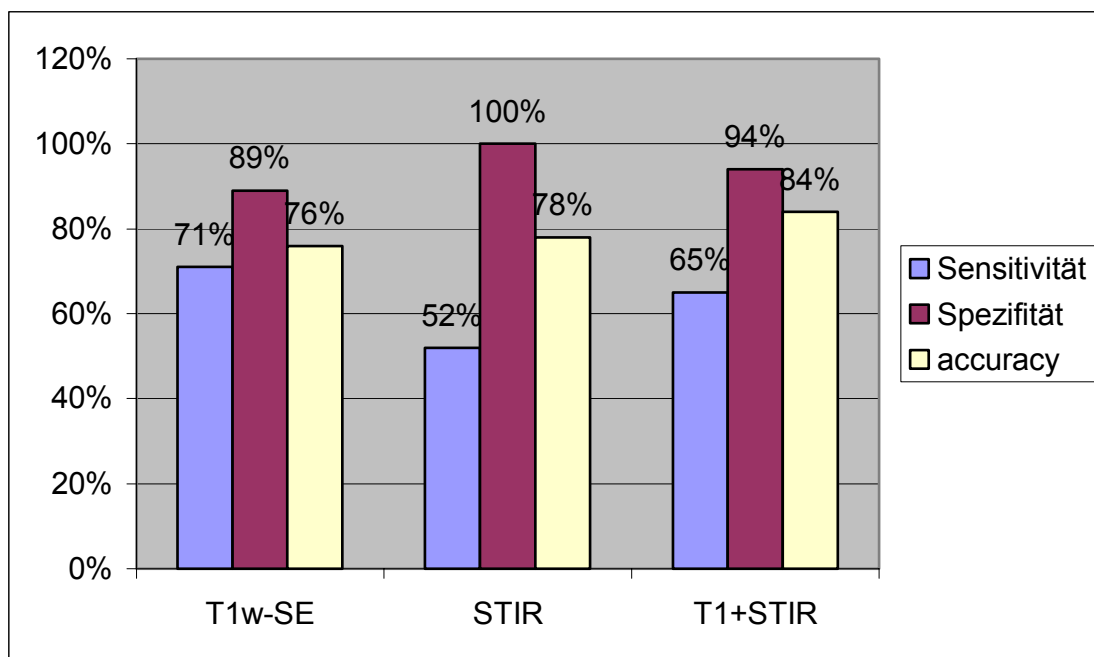


Abb. 7: Mittlere Sensitivität, Spezifität und accuracy (diagnostische Genauigkeit) der MRT- Befundung durch drei unabhängige Reader bei 45 Patienten mit diffusem Befall durch ein multiples Myelom in Abhängigkeit der verwendeten MRT- Sequenz

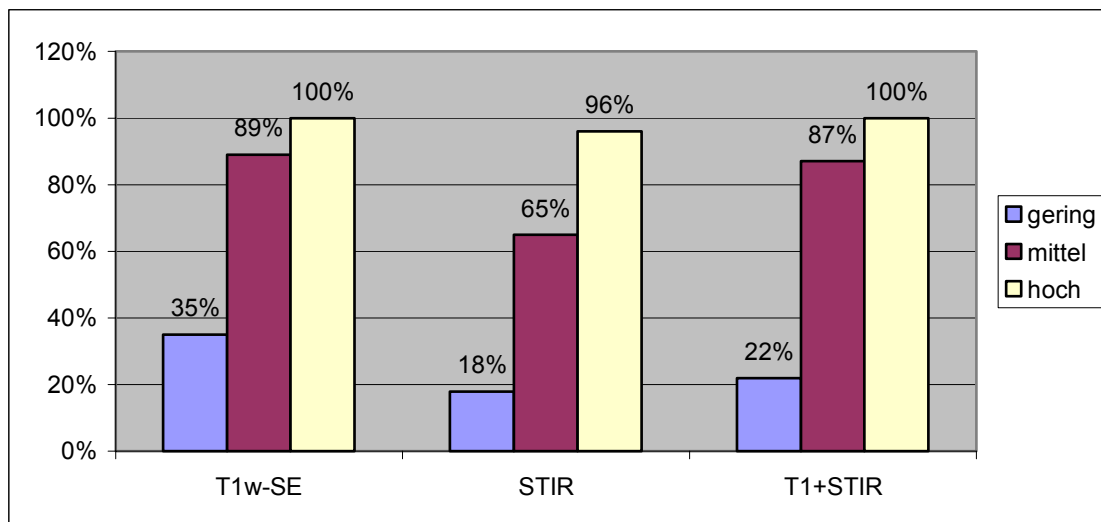


Abb. 8: Sensitivität der drei Untersucher im Mittel für die drei Readings in Abhängigkeit des histologischen Infiltrationsgrades

Eine detaillierte tabellarische Auflistung der Auswertung der Readings befindet sich im Anhang ab Seite 59 (Tab. 14- 31).

### Befunder- Übereinstimmung

Folgende Kappa- Werte ergaben sich im Vergleich der Untersucher 1 und 2:

- 1. Reading (T1- gewichtete Sequenzen):  $\kappa = 0,78$
- 2. Reading (STIR- Sequenzen):  $\kappa = 0,52$
- 3. Reading (T1- gewichtete und STIR- Sequenzen):  $\kappa = 0,75$

Die Werte für den Vergleich der Untersucher 1 und 3 waren:

- 1. Reading:  $\kappa = 0,84$
- 2. Reading:  $\kappa = 0,74$
- 3. Reading:  $\kappa = 0,84$

Im Vergleich der Untersucher 2 und 3 konnten folgende Werte ermittelt werden:

- 1. Reading:  $\kappa = 0,84$
- 2. Reading:  $\kappa = 0,53$
- 3. Reading:  $\kappa = 0,75$

Die höchste Übereinstimmung ( $\kappa$  gut bis sehr gut) fand sich bei den T1-gewichteten Sequenzen.

Die schlechteste Übereinstimmung ( $\kappa$  mäßig bis gut) lag bei den STIR-Sequenzen vor.

Die Befundung der T1-gewichteten und STIR-Sequenzen zusammen ergab nur eine geringgradig schlechtere Übereinstimmung ( $\kappa$  gut bis sehr gut) als die Befundung der T1-gewichteten Sequenzen alleine.

Im Anhang ab Seite 66 (Tab. 32- 40) befindet sich eine genaue tabellarische Auflistung der Befunder- Übereinstimmung.

### 4.3 Kontrastmittelapplikation

#### Signalintensitätszunahme im Kontrollkollektiv

Die Zunahme der Signalintensität nach Kontrastmittelgabe im Normalkollektiv (Abb. 9) zeigte deutliche interindividuelle Unterschiede und reichte von 3-38% (Mittelwert 18%, Standardabweichung 7,7%). Es konnte eine signifikante Korrelation bezüglich des Alters und der Signalintensitätszunahme nachgewiesen werden (Pearson,  $p < 0,001$ ). Die Kontrastmittelaufnahme sinkt mit steigendem Alter.

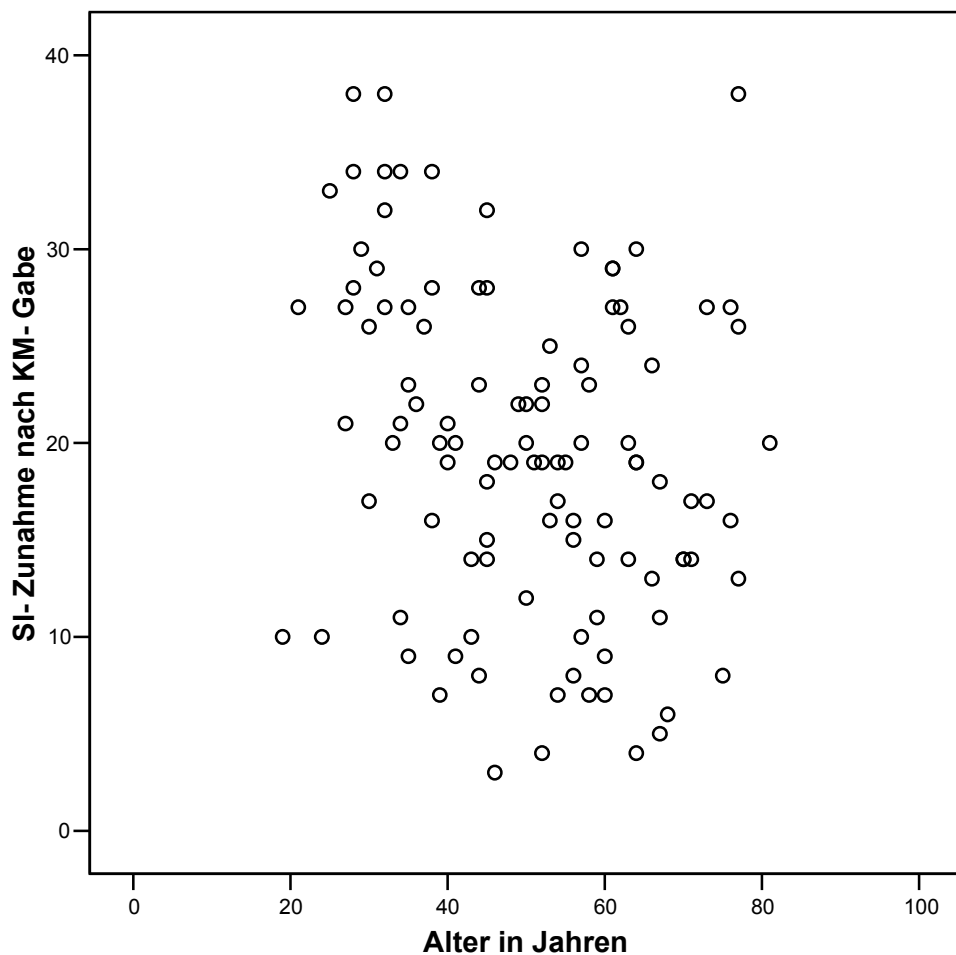


Abb. 9: Signalintensitätszunahme im Kontrollkollektiv

### Signalintensitätszunahme bei diffuser Infiltration

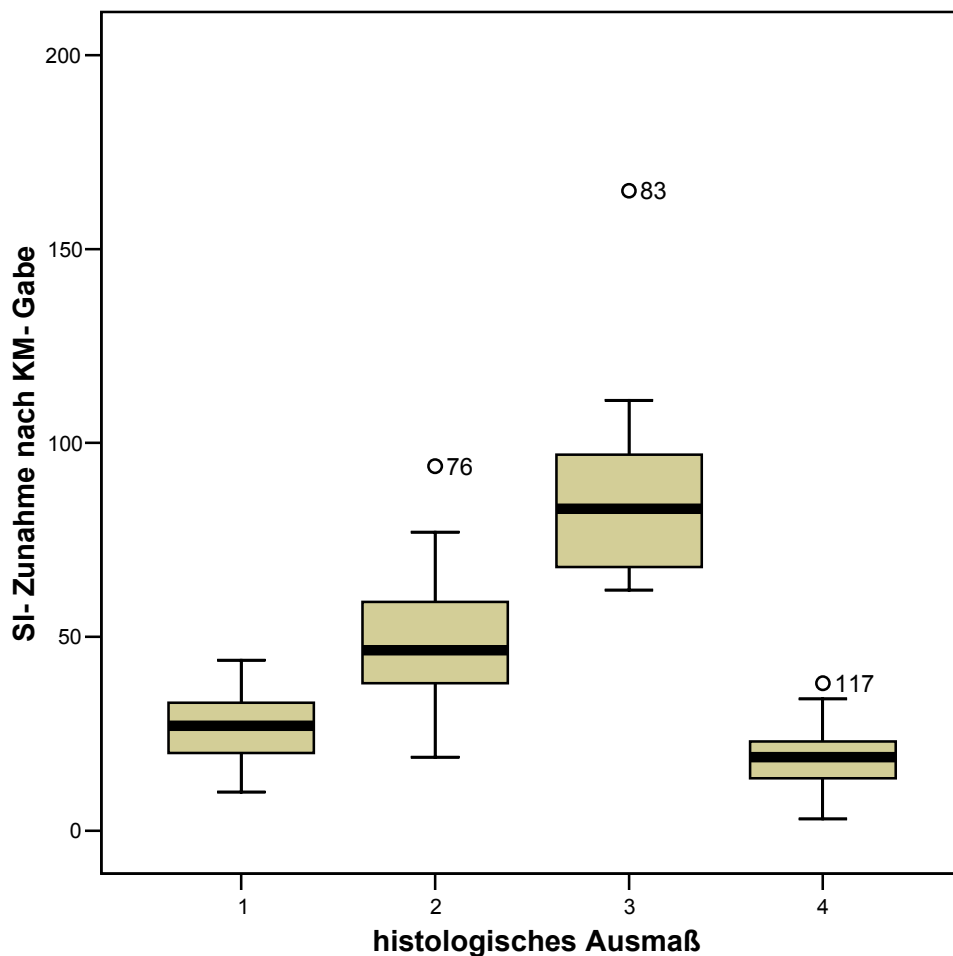


Abb. 10: Signalintensitätszunahme nach Kontrastmittelgabe bei Patienten mit histologisch gesichertem multiplen Myelom, diffuser Befall im Vergleich zum Kontrollkollektiv, Gruppe 2 (HIAU 4). Für Maximum, Minimum, Mittelwert und Standardabweichung siehe auch Tabelle 12.

Patienten mit nachgewiesenem multiplen Myelom wiesen im Durchschnitt eine erheblich höhere Signalintensitätszunahme (MW 50,3%, SD 30,8%) als die Patienten im Kontrollkollektiv (MW 18%, SD 7,7%) auf. Die SI- Zunahme nach Kontrastmittelapplikation nahm mit höhergradigem Befall zu (Abb. 10, Tab. 12).

Es konnte nachgewiesen werden, dass alle Patienten mit einem histologisch gesicherten diffusen Befall durch ein multiples Myelom eine hochsignifikant höhere Signalintensitätszunahme zeigten als das Normalkollektiv (Mann Whitney U- Test,  $p < 0,001$ ). Sogar zwischen den gering diffus befallenen

Patienten und der Kontrollgruppe konnte ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ) nachgewiesen werden.

Des Weiteren gab es signifikante Unterschiede in der SI- Zunahme innerhalb der Gruppe der diffus infiltrierten Fälle zwischen geringer versus mittelgradiger Infiltration ( $p < 0,0001$ ), geringer versus hochgradiger Infiltration ( $p < 0,0001$ ) und mittelgradiger versus hochgradiger Infiltration ( $p < 0,0001$ ).

Nach Kontrastmittelgabe konnte bei drei Patienten, die in der Nativ- MRT als falsch negativ diagnostiziert wurden, ein pathologischer Signalanstieg über 40% ermittelt werden und so die Detektionsrate um 7% gesteigert werden. Einer dieser drei falsch negativ bewerteten Patienten hatte einen histologisch geringgradigen, zwei Patienten hatten einen mittelgradigen Befall.

	<b>MW (SD)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Normalkollektiv</b>	18% (7,7%)	3%	38%
<b>geringe Infiltration</b>	26% (10%)	10%	44%
<b>mittelgradige Infiltration</b>	49% (19%)	19%	94%
<b>hochgradige Infiltration</b>	90% (30%)	62%	165%

Tab. 12: SI- Zunahme nach Kontrastmittelgabe im alterskorrigierten Normalkollektiv und bei diffuser Knochenmarkinfiltration

### Korrelation zwischen Signalintensitätszunahme und Gefäßdichte

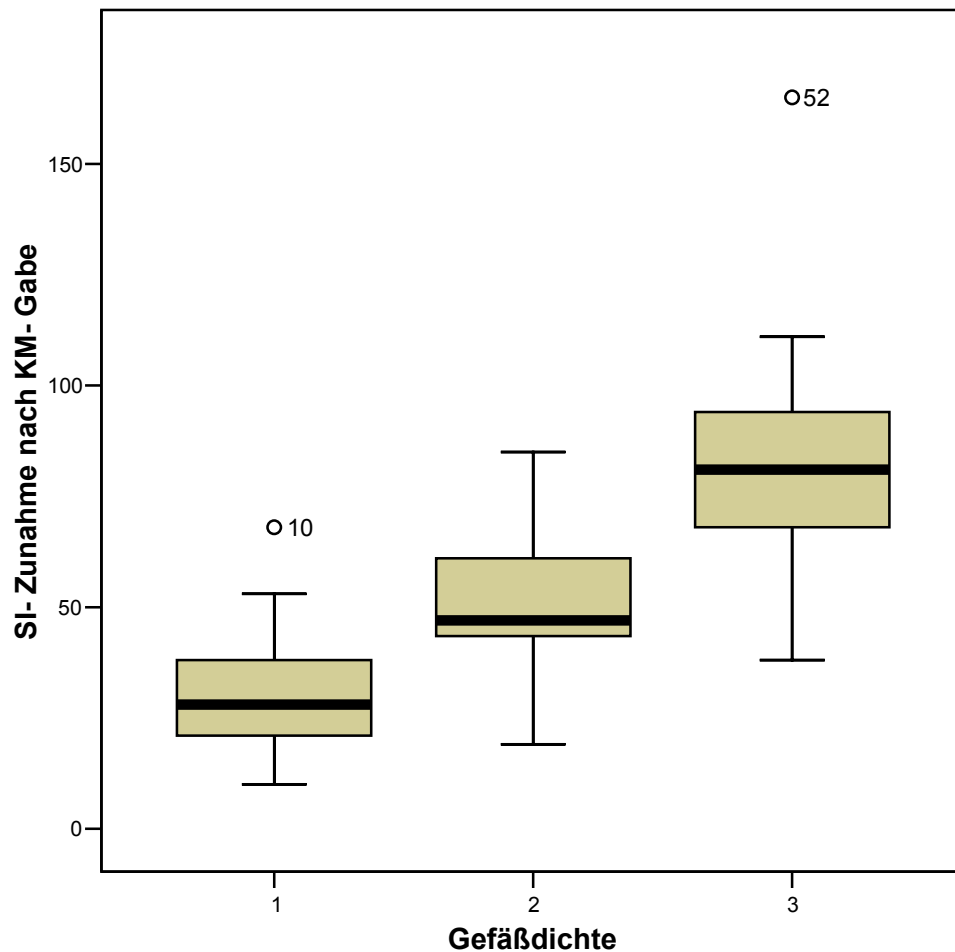


Abb. 11: Korrelation zwischen Gefäßdichte (1= geringe, 2= mittelgradige, 3= hochgradige Dichte ) und SI- Zunahme

### SI- Zunahme bei geringer, mittel- und hochgradiger Gefäßdichte

Die Kontrastmittelaufnahme in der MRT nahm mit steigender Gefäßdichte zu. Die SI- Zunahme bei Patienten mit mittel- und hochgradiger Gefäßdichte lag signifikant höher als bei Patienten mit geringer Gefäßdichte ( $p < 0,01$  bzw.  $p < 0,001$ ). Der Unterschied hinsichtlich der Kontrastmittelaufnahme in der MRT war bei Patienten mit hochgradiger Gefäßdichte signifikant höher als bei Patienten mit mittelgradiger Gefäßdichte ( $p < 0,05$ , Abb. 11, Tab.13).



<b>Gefäßdichte</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Gering</b>	30,2% (14,9%)	10%	68%
<b>Mittelgradig</b>	49,9% (18,6%)	19%	85%
<b>Hochgradig</b>	85% (37,8%)	38%	165%

Tab. 13: SI- Zunahme bei geringer, mittel- und hochgradiger Gefäßdichte

Korrelation zwischen Signalintensitätszunahme und Hämatopoese sowie zwischen Signalintensitätszunahme und Fettgehalt

Die Korrelation zwischen Hämatopoese und SI- Zunahme zeigte keine Signifikanz (Spearman Rang,  $p=0,2$ ), im Gegensatz zur Korrelation zwischen Fettgehalt und SI- Zunahme ( $\chi^2$ ,  $p<0,01$ ). Mit der Abnahme des Fettgehalts stieg demzufolge die prozentuale SI- Zunahme nach Kontrastmittelgabe.

In umgekehrter Weise korrelierte das histologische Ausmaß mit der Hämatopoese (Spearman Rang,  $p<0,01$ ) und dem Fettgehalt ( $p<0,01$ ). Die Hämatopoese und der Fettgehalt waren signifikant reduziert bei höhergradiger Plasmazellinfiltration.

## **5. Diskussion**

Das multiple Myelom ist eine bösartige Neubildung durch monoklonale Proliferation von Plasmazellen. Für die Diagnose eines multiplen Myeloms sind mehr als 10% atypische Plasmazellen und/oder histologisch eine Myelom- typische Plasmazellverteilung im Knochenmark gefordert. Deswegen ist die Knochenmarkdiagnostik beim multiplen Myelom unabdingbar, da hierbei topographische Eigenschaften, Wuchsform und Zelltyp des Myeloms bestimmt werden. Daneben werden der Hämatopoese- und Fettgehalt erfasst. Diese Kriterien erleichtern die Diagnose und Prognose des multiplen Myeloms. Das prozentuale Ausmaß der Knochenmarkinfiltration als auch die Verteilung der Plasmazellinfiltrate korreliert mit der Prognose. Je ausgeprägter die Infiltration, desto ungünstiger die Prognose (Diebold 2002). Die Verteilung der Plasmazellen im Knochenmark ist diffus oder fokal. Ein diffuses Wachstumsmuster zeigt dabei die beste Prognose (46 Monate Überlebenszeit, im Gegensatz zu 20 Monaten Überlebenszeit bei rein nodulärem Wachstumsmuster, Bartl 2002c).

Bei der Magnetresonanztomographie liefern fett- und wassergebundene Protonen das Signal, dadurch erlaubt sie eine direkte und kontrastreiche Darstellung des Knochenmarkraumes. Jede Verschiebung des Verhältnisses von Fett und Wasser, also Verdrängung von Knochenmark durch Tumorzellen, bewirkt in der MRT eine entsprechende Signalveränderung. Diese sensitive und kontrastreiche Darstellung von knochenmarkpathologischen Prozessen hat die MRT zur Methode der Wahl bei der Suche nach tumorösen bzw. metastatischen oder entzündlichen Prozessen gemacht (Fruehwald 1988, Lecouvet 1999, Ludwig 1987, Mariette 1999, Moulopoulos 1995, Tertti 1995, Vande Berg 1996).

Bei Patienten mit multipltem Myelom können in der MRT fünf verschiedene Signalverhalten im Knochenmark auftreten:

- normales Signalverhalten bei nur minimal bis geringgradigem Befall des Knochenmarks;
- ein fokaler Befall;

- eine homogen diffuse Infiltration;
- eine gemischt fokal und diffuse Infiltrationsform und
- die so genannte „Salz und Pfeffer“- Struktur des Knochenmarks (Baur 2002c).

Ein regelrechtes Signalverhalten als auch die „Salz und Pfeffer“- Struktur sind mit einem niedrigen Tumorstadium assoziiert. Eine MRT mit diffuser oder fokaler Infiltration war mit einer signifikant schlechteren Prognose im Gegensatz zu einer normalen MR- tomographischen Knochenmarksdarstellung assoziiert (Mariette 1999, Stäbler 1996). Patienten mit pathologischer MRT hatten eine 5- Jahres- Überlebensrate von 30%, während Patienten mit normaler MRT eine 5- Jahres- Überlebensrate von 80% aufwiesen (Moulopoulos 1995, Vande Berg 1996).

In unserer Studie wurde der diffuse Knochenmarksbefall durch ein multiples Myelom analysiert.

### **5.1 Myelominfiltration in der MRT: Korrelation zu histologischen Parametern**

#### **Korrelation zwischen dem MRT- Infiltrationsausmaß und dem Infiltrationsausmaß in der Histologie**

Bereits 1987 konnte Bartl et al. eine histologische Stadieneinteilung nach dem Volumenanteil (Vol%) der Plasmazellinfiltration in der Biopsie vorschlagen (bis 20 Vol%= geringe, 20- 50 Vol%= mittelgradige, >50 Vol%= hochgradige Infiltration). Diese Einteilung korreliert mit dem Überleben. Die Biopsie des homogen diffusen Befalls ist im Gegensatz zum fokalen Befall für das gesamte Knochenmark repräsentativ. Wir haben die Einteilung von Bartl et al. für unsere Studie übernommen (siehe 3.1).

In unserer Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem MRT- Infiltrationsausmaß und dem histologischen Infiltrationsausmaß beobachtet werden ( $p < 0,0001$ , Tab. 5): erkennbare Signalveränderungen in der MRT korrelieren mit einem mittel- und hochgradig diffusem Befall in der

Histologie. Bei histologisch geringgradiger Infiltration sind die Signalalterationen sehr gering oder überhaupt nicht vorhanden, so dass eine histologische Infiltration <20% mit T1- und STIR- Sequenzen normalerweise nicht zu erkennen ist. Dies liegt daran, dass die Veränderungen des Wasser/Fettgehalts bei geringer Infiltration oft die interindividuellen Unterschiede des normalen Knochenmarks kaum übertreffen. Erschwerend kommt hinzu, dass speziell bei jüngeren Patienten die Signalintensität des gesunden Knochenmarks im T1w- Bild aufgrund Fettzellarmut und Hämatopoesereichtum relativ niedrig sein kann.

#### Korrelation zwischen dem MRT- Infiltrationsausmaß und dem Hämatopoese- und Fettgehalt in der Histologie

Die Tatsache, dass in unserer Studie eine Knochenmarkbiopsie und nicht nur ein Knochenmarkaspirat gewonnen wurde, bietet den Vorteil, dass auch Aussagen über den Hämatopoese- und Fettgehalt möglich waren. Üblicherweise kommt es durch die Verdrängung des normalen blutbildenden Knochenmarks durch atypische Plasmazellen zu einer verminderten Blutneubildung. Bei der Mehrzahl der Patienten in unserer Studie war das auch der Fall, 36 von 44 Patienten (82%) zeigten eine verminderte Hämatopoese, dennoch konnte keine signifikante Korrelation zum MRT- Infiltrationsausmaß hergestellt werden ( $p=0,1$ , Tab. 6).

Im Gegensatz dazu korrelierte der Fettgehalt signifikant mit dem MRT- Infiltrationsausmaß ( $p<0,001$ ). Bei niedrigem MRT- Infiltrationsausmaß war der Fettgehalt vermehrt oder normal, wohingegen bei steigendem MRT- Infiltrationsausmaß ein verminderter Fettgehalt im Knochenmark gefunden wurde (Tab. 6, Abb. 1, 3 und 5).

Aufgrund von Wassereinlagerungen der Tumorzellen und Verdrängung des Fettmarks tritt eine Verschiebung des Wasser/Fettgehalts auf, die die sichtbaren Signalveränderungen in der MRT auslösen. Der diffuse Befall stellt sich als homogener Signalabfall in T1- gewichteter Bildgebung dar, mit Signalanstieg in fettunterdrückten Sequenzen.

### Korrelation zwischen dem MRT- Infiltrationsausmaß und der Gefäßdichte

In unserer Studie wurde die Gefäßdichte durch einen erfahrenen Histologen in drei Grade eingeteilt (gering, mittel, hochgradig) und mit dem MRT-Infiltrationsausmaß korreliert ( $p < 0,0001$ , Tab. 7). Je höher die Gefäßdichte war, desto höher war das Infiltrationsausmaß in der MRT.

Gefäßneubildung tritt physiologischerweise während des embryonalen Wachstums, bei der Wundheilung und in den weiblichen Geschlechtsorganen während des Menstruationszyklus auf. Sie spielt auch eine wichtige Rolle bei der Vermehrung und Metastasierung der meisten malignen Neoplasien. Nach Rajkumar et al. (2001) konnte in vitro gezeigt werden, dass bei fehlender Gefäßneubildung ein Tumor in der Regel nicht größer als 1 bis 2mm werden kann.

Im Knochenmark von Patienten mit multiplem Myelom wurde bereits in mehreren Studien von einer erhöhten Gefäßdichte berichtet (Kumar 2002, Rajkumar 2000, Rajkumar 2001, Vacca 1994). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Gefäßdichte mit fortschreitender Krankheit zunimmt (Hawighorst 1999, Rajkumar 2001, Rajkumar 2002). Die Gefäßdichte repräsentiert einen unabhängigen Prognosefaktor (Kumar 2002, Rajkumar 2002). Weiterhin wurde in mehreren Studien die Gefäßdichte nach einer Therapie überprüft, hierbei kam es allerdings zu unterschiedlichen Ergebnissen. Sezer et al. (2001) konnte zeigen, dass eine effektive Chemotherapie eine signifikante Abnahme der Gefäßdichte im Knochenmark von Myelompatienten bewirkt. Im Gegensatz dazu erklärte Rajkumar et al. (1999), dass eine erhöhte Gefäßdichte in Myelompatienten sowohl vor als auch nach einer Stammzelltransplantation gefunden wurde. Auch Kumar et al. (2002) kam in seiner Studie zu dem Schluss, dass sich nach einer konventionellen Chemotherapie die Gefäßdichte nicht signifikant änderte.

## Korrelation zwischen der Gefäßdichte und dem Infiltrationsausmaß in der Histologie

Unsere Studie bestätigt eine signifikante Korrelation zwischen Gefäßdichte und histologischem Infiltrationsausmaß ( $p < 0,0001$ , Tab. 8)

Niemöller et al. (2003) und Rajkumar et al. (2002) konnten eine positive Korrelation zwischen der Gefäßdichte und dem histologischen Infiltrationsgrad nachweisen. Bei Patienten mit höhergradigem histologischen Befall war auch die Gefäßdichte erhöht. Allerdings konnte in einer anderen Studie von Rajkumar et al. aus dem Jahr 2000 genau diese Korrelation (zwischen Gefäßdichte und histologischem Infiltrationsgrad) nicht nachgewiesen werden, wobei das Patientenkollektiv in dieser Studie auch wesentlich kleiner war als das in der Studie aus dem Jahr 2002 (74 Patienten versus 400 Patienten).

Die prognostische Aussagekraft der Gefäßdichte bei Patienten mit Plasmazellerkrankungen konnte in drei Studien nachgewiesen werden. Es konnte von einer mittleren Überlebenszeit von 28 Monaten bei Patienten mit Smouldering Myelom und neu diagnostiziertem multiplem Myelom mit hochgradiger Gefäßdichte berichtet werden im Gegensatz zu einer mittleren Überlebenszeit von 53 Monaten bei Patienten mit geringer Gefäßdichte ( $p = 0,02$ ; Rajkumar 2002). Zum anderen konnte Pruneri et al. (2002) einen Zusammenhang zwischen der Gefäßdichte und Überlebenszeit nachweisen. Demnach überlebten Patienten mit niedriger Gefäßdichte länger als Patienten mit hochgradiger Gefäßdichte ( $p = 0,01$ ). Sezer et al. (2000) kam zu einem ähnlichen Ergebnis.

Verschiedene laborchemische prognostische Faktoren weisen eine Korrelation zur Gefäßdichte auf: Niemöller et al. (2003) konnte eine Korrelation zwischen der Knochenmarks- Gefäßdichte und dem  $\beta_2$ -Mikroglobulin- Gehalt im Serum ( $p < 0,001$ ) bei Patienten feststellen, die sich im Stadium II oder III der Erkrankung befanden. Da der  $\beta_2$ -Mikroglobulingehalt und die Knochenmarksgefäßdichte beide für sich allein

genommen prognostische Faktoren sind, sollte man annehmen, dass sich beide Parameter in prognostischer Hinsicht ergänzen.

Rajkumar et al. (2000) zeigte weiterhin eine Korrelation zwischen Gefäßdichte und dem Plasmazell- Labeling- Index ( $p < 0,001$ ). Das heißt, eine verstärkte Angiogenese beim multiplen Myelom geht mit einem hohen Plasmazell- Labeling- Index einher.

Ebenso konnte eine positive Korrelation zwischen der Anzahl zirkulierender Plasmazellen und der Gefäßdichte nachgewiesen werden (Kumar 2003), diese Beziehung war unabhängig von der Krankheitsaktivität und dem Plasmazellgehalt im Knochenmark. Hier wird davon ausgegangen, dass eine erhöhte Gefäßdichte die Plasmazellproliferation fördert.

Da sowohl die Infiltratmenge als auch die Angiogenese im Knochenmark unabhängige prognostische Faktoren sind, sollte man die Möglichkeit nutzen, beide Parameter ergänzend einzusetzen. Eine Hypervaskularisierung bedeutet eine ungünstige Prognose, ebenso wie eine ausgeprägte Plasmazellinfiltration. Die Angiogenese stellt zudem einen wichtigen therapeutischen Angriffspunkt für den Einsatz von Thalidomid und seinen Analoga dar, hat also nicht nur prognostische sondern auch therapeutische Relevanz (siehe 2.2).

## **5.2 Qualitativ visuelle Auswertung**

Wir konnten für den hochgradigen histologischen Befall eine hohe Sensitivität bei der visuellen Befundung nachweisen (96-100%). Auch die mittelgradige histologische Infiltration zeigte bei der visuellen Befundung relativ hohe Sensitivitäten zwischen 65% und 89%. Die geringe histologische Infiltration ergab eine schlechte Sensitivität (18-35%, Abb. 8, Tab. 9 bis 11). Die schlechte Sensitivität im Nachweis der gering diffusen Infiltration liegt darin, daß die hämatopoetischen Zellen durch die Plasmazellen verdrängt bzw. ersetzt werden, die MRT kann aber nicht zwischen hämatopoetischen und Plasmazellen unterscheiden. Der Fettzellgehalt, der eine wesentliche Rolle

bei der Signalgebung spielt, ist dabei meist normal oder auch gering vermehrt. Die Infiltration kann so gering sein, dass die dadurch hervorgerufene Signaländerung in der MRT nicht von der normalen Schwankungsbreite der Signalintensität zu unterscheiden ist (Abb. 1 bis 6). Die mittel- und hochgradig diffuse Infiltration kann in der MRT dagegen sehr gut dargestellt werden (siehe 5.1). Die Untersucher müssten demnach die gering befallenen Patienten als nicht befallen einstufen. In der Mehrzahl der Fälle war das auch so, aber es wurden immer wieder auch gering befallene Patienten als mittel- und teils auch als hochgradig befallen eingestuft (siehe Anhang, Tabellen 14 bis 22). Das dürfte daran liegen, dass die Untersucher bei der Befundung wussten, dass es sich um Myelompatienten handelte. In dieser künstlichen Situation mit hoher Erkrankungswahrscheinlichkeit und gezieltem Detektionsauftrag waren die Reader dann „übersensitiv“.

In der Kontrollgruppe, also denjenigen Patienten, die keinen Befall des Knochenmarks hatten, wurden die meisten auch als solche erkannt. Vor allem im zweiten Reading (STIR Sequenzen) befundeten alle drei Untersucher die gesunden Patienten zu 100% als nicht befallen durch ein multiples Myelom. Die STIR- Sequenz ist demnach eine sehr spezifische Sequenz. In den anderen Readings (T1w- SE bzw. Kombination aus T1w- SE und STIR Sequenzen) wurden aber immer wieder Patienten der Kontrollgruppe als mittelgradig diffus befallen eingestuft, jedoch niemals als hochgradig (siehe Anhang, Tab. 14 bis 22). Dies könnte eine weitere Folge der „Übersensitivität“ der Reader gewesen sein.

Die diagnostische Genauigkeit in unserer Studie war zwischen 76% und 84% (Abb. 7). Die MRT erwies sich als eine zuverlässige diagnostische Methode zur Detektion vor allem des mittel- und hochgradig diffusen Befalls durch ein multiples Myelom.

Trotz allem hat die Knochenmarkbiopsie, die nach wie vor als der Goldstandard bei der Diagnostik des multiplen Myeloms angesehen wird, Vorteile gegenüber der MRT. Zum einen erlaubt sie eine morphologische Klassifikation, man kann den Volumenanteil der Plasmazellinfiltration, die



Hämatopoese, den Fettgehalt und die Gefäßdichte beurteilen. Weiterhin ist die Unterscheidung zwischen einer reaktiven und neoplastischen Plasmozytose möglich.

Die verschiedenen Readings ergaben unterschiedliche Kappa- Werte, wobei bei der T1- gewichteten Sequenz insgesamt die höchsten Werte erreicht wurden (0,78-0,84, siehe 4.2 und Anhang: Tabellen 32 bis 40). Nach der Einteilung von Landis und Koch (1977, Tab. 4) entspricht dies einer guten bis sehr guten Übereinstimmung. Normalerweise würde man die höchste Übereinstimmung im dritten Reading (T1- gewichtete und STIR- Sequenzen) erwarten, in unserer Studie waren die Werte aber geringfügig schlechter als im ersten Reading (0,75-0,84), entsprechen aber auch einer guten bis sehr guten Übereinstimmung. Im Gegensatz dazu waren die Kappa- Werte bei den STIR- Sequenzen verhältnismäßig schlechter (0,52-0,74), sie entsprachen einer mäßigen bis guten Übereinstimmung. Die STIR- Sequenzen allein sind demnach kein gutes diagnostisches Mittel, allerdings konnten wir für diese Sequenz eine hohe Spezifität nachweisen (Abb. 7, Tab. 9 bis 11), so dass sie aus dem Routineprogramm nicht ausgeschlossen werden sollten. Eine Erklärung für die schlechtere Tendenz beim 3. Reading (T1- gewichtete und STIR- Sequenzen) im Vergleich zum 1. Reading (nur T1- gewichtete Sequenzen) dürfte folgende sein: die Untersucher waren aufgrund der schlechten Sensitivität der STIR- Sequenzen in ihrem Urteil über die T1- gewichteten Sequenzen in dem Maße verunsichert, dass sie die Kombination der beiden Sequenzen zusammen schlechter beurteilten, als nur die T1- gewichteten Sequenzen.

In einer Studie von Baur et al. (1998) wurde erstmals auf die Überlegenheit der T1- gewichteten SE- Sequenzen in der Diagnostik des diffusen Myelombefalls hingewiesen: in einem Sequenzvergleich zwischen T1- und T2- gewichteten SE, gegenphasierten GE- und STIR- Sequenzen zeigten die T1- gewichteten Sequenzen eine signifikant bessere diagnostische Sicherheit, die Sensitivität der STIR- Sequenzen unterschied sich nicht signifikant von den übrigen Sequenzen. Ein Grund für die Überlegenheit der T1- gewichteten SE- Sequenzen ist, dass sich dort die Verdrängung des

Fettmarks durch Tumorzellen schon frühzeitig durch ein hypointenses Signal darstellt, noch bevor eine ausreichende Akkumulation wasserreicher Tumorzellen vorhanden ist, um zu einem hyperintensiven Signal in fettgesättigten Sequenzen zu führen.

Eine weitere Studie von Baur et al. (2002b) konnte zeigen, dass ein Staging der Erkrankung durch ein erweitertes 3- Stadiensystem nach Durie und Salmon, das den MRT- Befund berücksichtigt, einen hochsignifikanten Prognoseparameter für das Überleben der Patienten im weiteren Verlauf darstellt: nach dem „klassischen“ Stadiensystem (Tab. 1) wäre bei 25 Patienten das Stadium unterschätzt worden. Die MRT vermag durch eine direkte visuelle Darstellung des Ausmaßes der Tumordinfiltration und der Infiltrationsform den Knochenmarksbefall weitaus empfindlicher nachzuweisen (Daffner 1986).

Ein Nachteil unserer retrospektiven Studie war die Tatsache, dass nicht von allen Patienten STIR Sequenzen vorhanden waren. Bei sieben Patienten wurden diese durch T2- gewichtete Sequenzen ersetzt, bei zwei Patienten war dies nicht möglich, so dass diese nur bezüglich der T1- gewichteten Sequenzen befundet wurden. Die Vergleichbarkeit der einzelnen Befunde ist dadurch eingeschränkt.

### **5.3 Kontrastmittelapplikation**

#### **Signalintensitätszunahme nach Kontrastmittelgabe im Kontrollkollektiv**

Die Signalintensitätszunahme nach Kontrastmittelgabe im Kontrollkollektiv zeigte deutliche interindividuelle Unterschiede (Mittelwert: 18%, Minimum: 3%, Maximum: 38%, Abb. 9, Tab. 12); dies reflektiert die unterschiedliche Zusammensetzung im Hämatopoese- und Fettgehalt jedes Einzelnen. Mit zunehmendem Alter kam es zu einem signifikanten Abfall der Signalintensitätszunahme ( $p < 0,001$ ), wofür der zunehmende Fettgehalt in höherem Lebensalter verantwortlich ist (Dunnill 1967, Dooms 1985).

In einer Studie von Saifuddin et al. (1994) wurde die Signalintensität vor und nach Kontrastmittelgabe im Knochenmark von Normalpersonen gemessen. Das Ziel war es, die Fähigkeit der Kontrastmittelgabe in der MRT hinsichtlich der Darstellung einer intakten Durchblutung des Knochenmarks einzuschätzen. Wie auch bei uns war bei allen Patienten eine Signalintensitätszunahme messbar, die im Mittel bei 15% lag mit einem Minimum von 4% und einem Maximum von 56%.

#### Signalintensitätszunahme bei diffuser Infiltration

Die Signalintensitätszunahme bei Patienten mit diffusem Befall durch ein multiples Myelom zeigte hochsignifikant höhere Werte als das Normalkollektiv ( $p < 0,001$ ). Auch innerhalb der Gruppe der diffus infiltrierten Fälle konnten signifikante Unterschiede ( $p < 0,0001$ ) in der Signalzunahme nachgewiesen werden (Abb. 10). Allerdings ist die Signalzunahme bei der gering diffusen Infiltration mit Vorsicht zu interpretieren, da deutliche Überlappungen mit der Signalzunahme im Normalkollektiv bestehen (Tab. 12). Andererseits ist diese Einschränkung im Hinblick auf die Therapie von untergeordneter Bedeutung, da eine gering diffuse Infiltration nicht therapiebedürftig ist.

Die diffuse Knochenmarkinfiltration ist aufgrund eines fehlenden Kontrasts zu gesundem Knochenmark, vor allem bei gering bis mittelgradigem Befall sehr schwer zu erkennen. Auf T1- gewichteten SE Bildern zeigt sich nur eine leichte homogene Signalabnahme und auf T2- gewichteten beziehungsweise fettgesättigten Sequenzen nur eine mäßig homogene Signalzunahme. Die Erfahrung des Radiologen auf diesem Gebiet spielt hier eine entscheidende Rolle. Zudem kann sich der Kontrast bei unterschiedlicher Fenstereinstellung ändern.

In zwei vorangegangenen Studien (Rahmouni 1993a, Avrahami 1993) wurde die Kontrastmittelgabe nicht empfohlen, da fokale Herde sensitiv mit nativen fettgesättigten Sequenzen nachgewiesen werden können. Bei diesen Studien wurde allerdings der diffuse Befall nicht berücksichtigt. In unserer Studie konnte demgegenüber nachgewiesen werden, dass die Bestimmung der

prozentualen Signalintensitätszunahme nach Kontrastmittelgabe ein objektiver Parameter ist, welcher zuverlässig und reproduzierbar messbar ist.

Die Infiltratmenge im Knochenmark ist ein unabhängiger prognostischer Faktor. Da wir mit zunehmendem Befall des Knochenmarks auch eine erhöhte Kontrastmittelaufnahme nachgewiesen haben, sollte man annehmen, dass auch durch die SI- Zunahme nach Kontrastmittelgabe allein eine prognostische Aussage möglich ist.

Differentialdiagnostisch muss man bei einer diffusen Signalabnahme auf T1-gewichteten SE Sequenzen mit gleichzeitig erhöhter Signalzunahme nach Kontrastmittelgabe an eine Stammzellstimulation durch chronische Entzündungen oder hämolytische Anämien, eine unkontrollierte Stammzellproliferation wie zum Beispiel beim myelodysplastischen Syndrom und an eine Osteomyelofibrose neben der malignen diffusen Infiltration denken. Die sichere Diagnose eines bestimmten Krankheitsbildes durch die MRT ist nicht möglich, wenngleich die klinische Situation Hinweise auf ein bestimmtes Krankheitsbild geben kann.

#### Korrelation zwischen Kontrastmittelaufnahme und Gefäßdichte

Unsere Studie bestätigt eine zunehmende Signalintensitätszunahme bei höhergradiger Gefäßdichte (Abb. 11, Tab. 12, Tab. 13). Wir konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Signalzunahme zwischen geringer Gefäßdichte und der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ) als auch zwischen geringer und mittelgradiger ( $p < 0,01$ ), geringer und hochgradiger ( $p < 0,001$ ) und mittel- und hochgradiger Gefäßdichte ( $p < 0,05$ ) nachweisen.

In einer Studie von Scherer et al. (2002) wurde die Mikrovaskularisation bei unterschiedlichen hämatologischen Erkrankungen, unter anderem auch des multiplen Myeloms, mittels dynamischer kontrastmittelverstärkter MRT (d-MRT) beurteilt. Hier konnten signifikant höhere d- MRT- Perfusionsparameter bei den hämatologischen Erkrankungen als bei den Normalpersonen nachgewiesen werden.

Auch Moehler et al. (2000) konnte in seiner Studie eine signifikante Erhöhung der durch d- MRT ermittelten Mikrozirkulationsparameter bei Patienten mit multiplem Myelom im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen. Anhand der Beurteilung von Mikrozirkulationsparametern eignet sich die dynamische MRT- Bildgebung zudem für ein Therapiemonitoring nach Thalidomid/ CED- Kombinationstherapie, da bei Ansprechen der Therapie ein signifikanter Abfall dieser Parameter nachgewiesen wurde.

Erste Ergebnisse einer klinisch- histologischen Studie mit Patienten, die ein multiples Myelom hatten, zeigten, dass die Gefäßdichte bei Patienten, die auf eine Chemotherapie angesprochen haben, signifikant geringer war als bei solchen Patienten, die nicht auf eine Chemotherapie angesprochen haben. Das Progressions- freie Überleben war bei diesen Patienten wesentlich länger als bei denen, die keine Abnahme der Gefäßdichte zeigten (Sezer 2001). Trotz einer Studie, die berichtete, dass die erhöhte Gefäßdichte persistierte trotz Ansprechen auf autologe Stammzelltransplantation (Rajkumar 1999), sowie einer weiteren Studie, die besagte, dass sich nach einer konventionellen Chemotherapie die Gefäßdichte nicht signifikant änderte (Kumar 2002), kann man hoffen, dass die Knochenmarkdurchblutung mittels gadoliniumhaltiger MRT zur Überwachung der Nachbehandlung von Patienten, die eine antiangiogenetische Therapie erhalten, benutzt werden kann.

Die Angiogenese präsentiert für sich allein genommen schon einen unabhängigen Prognosefaktor (Dietzfelbinger 2002). Da in unserer Studie eine signifikante Korrelation der Gefäßdichte mit der Kontrastmittelaufnahme nachgewiesen wurde, kann man zu dem Schluß kommen, dass auch die Kontrastmittelaufnahme in der MRT ein Prognosefaktor ist.

## Korrelation zwischen Signalintensitätszunahme nach Kontrastmittelgabe und Hämatopoese sowie Fettgehalt

Wir konnten zwischen der Signalzunahme und der Hämatopoese keine signifikante Korrelation feststellen ( $p=0,2$ ), wohl aber zwischen der Signalzunahme und dem Fettgehalt ( $p<0,01$ ). Mit abnehmendem Fettgehalt stieg die Signalintensitätszunahme nach Kontrastmittelgabe. Weiterhin konnten wir feststellen, dass das histologische Ausmaß signifikant mit der Hämatopoese ( $p<0,01$ ) und dem Fettgehalt ( $p<0,01$ ) korrelierten, d.h. mit zunehmender Plasmazellinfiltration kam es zu einer Reduktion der Hämatopoese und des Fettgehalts.

Die vermehrte Signalzunahme bei diffuser Infiltration ist auf einen erniedrigten Fettzellgehalt im diffus infiltrierten Knochenmark zurückzuführen. Neben dem abnehmenden Fettgehalt bei höhergradiger Infiltration können zwei weitere histologische Parameter die erhöhte Signalintensitätszunahme bei Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall erklären: mit zunehmendem histologischen Infiltrationsgrad wurde auch eine höhere Gefäßdichte beobachtet (Tab. 8). Patienten, die eine höhere Gefäßdichte aufwiesen, zeigten auch eine höhere Signalzunahme (Abb. 11, Tab.13). Zum anderen korrelierte der histologische Infiltrationsgrad signifikant mit der Signalzunahme (Abb. 10). Je höher der Infiltrationsgrad war, desto mehr Kontrastmittel wurde aufgenommen. Auch wenn keine definitive Grenze festgesetzt werden konnte für die geringe, mittlere und hochgradige Infiltration, war die Signalintensitätszunahme wesentlich höher bei hochgradiger Infiltration als bei niedriger oder mittelgradiger Infiltration ( $p<0,0001$ ). Dasselbe gilt beim Vergleich zwischen geringer und mittelgradiger Infiltration ( $p<0,0001$ ).

Die fließenden Übergänge zwischen Plasmazellgehalt, Fettgehalt und der Gefäßdichte als auch die Tatsache, dass alle drei Parameter zur Signalintensitätszunahme beitragen, erklären, warum es nicht möglich war, eine definitive Grenze für die Signalintensitätszunahme nach Kontrastmittelgabe bei diffusem Befall durch ein multiples Myelom

festzulegen. Außerdem ist die Signalintensitätszunahme nach Gadoliniumgabe auf T1 gewichteten Sequenzen kein absoluter Wert, da das Kontrastmittel schnell aus dem intravaskulären in das interstitielle Kompartiment diffundiert.

In der Literatur wird außerdem ein diagnostischer Zugewinn durch Anwendung dynamischer kontrastmittelverstärkter MRT- Bildgebung, speziell bei der Erkennung des Frühstadiums einer Knochenmarksinfiltration, beschrieben (Lecouvet 1999, Rahmouni 2003). Bereits bei histologischer Infiltration Grad I wurden nach Kontrastmittelgabe signifikante Unterschiede im zeitabhängigen Signalintensitäts- Kurvenverlauf zwischen gesundem Knochenmark und diffuser Knochenmarksinfiltration beobachtet (Rahmouni 2003). Signifikante Unterschiede zeigten sich aber auch zwischen gesundem Knochenmark und histologisch gesicherter Tumorinfiltration in Bereichen, die in der statischen kontrastmittelverstärkten MRT- Bildgebung keine Signaländerungen zeigten (Lecouvet 1999). Weiterhin konnte mittels der dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT- Bildgebung nachgewiesen werden, dass es bei Patienten mit histologisch gesicherter maligner Streuung in das Knochenmark bei unterschiedlichen Primärtumoren (u.a. myelodysplastisches Syndrom, multiples Myelom, chronisch lymphatische Leukämie) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, signifikante Unterschiede hinsichtlich der Signalintensitätszunahme gab (Moulopoulos 2003)

## **6. Zusammenfassung**

Das multiple Myelom ist eine häufige Stammzellerkrankung des Knochenmarks, die durch ein expansives Wachstum maligner, klonaler Plasmazellen mit Destruktion der Skelettarchitektur, vor allem im Bereich der Wirbelsäule, charakterisiert ist. Die Überlebenszeiten sind äußerst variabel und reichen von wenigen Monaten bis zu 15 Jahren. Abhängig vom Ausmaß der Erkrankung wird die Entscheidung über den Beginn einer Therapie getroffen. Zusätzlich zu den klinisch- laborchemischen Parametern, der Knochenmarkhistologie und der Röntgenuntersuchung des Skeletts steht uns heute die MRT mit der Möglichkeit der Darstellung des Knochenmarks zur Verfügung. Beim multiplen Myelom existieren prinzipiell zwei unterschiedliche Infiltrationsformen: die fokale umschriebene und die diffuse Infiltrationsform. Da bei der diffusen Infiltrationsform kein normales umgebendes Knochenmark besteht, sondern nur eine homogene Signaländerung des Knochenmarks auftritt, ist diese Form teilweise schwer zu erkennen. Ziel war es, die diffuse Infiltration in der MRT mit der Histologie zu korrelieren und die Sensitivität und Spezifität der visuellen Befundung und der Kontrastmittelgabe zu evaluieren.

Die MRT- Bilder von 45 Patienten mit histologisch gesichertem multiplen Myelom und diffuser Infiltrationsform wurden analysiert. Es wurde einerseits die visuelle Detektionsrate der diffusen Knochenmarkinfiltration in der MRT in Korrelation zum histologischen Infiltrationsausmaß ausgewertet. Andererseits wurde die Kontrastmittelaufnahme des Knochenmarks in der MRT mit der Knochenmarkhistologie (Gefäßdichte, Infiltrationsausmaß, Hämatopoesegehalt, Fettzellgehalt) korreliert. Zusätzlich wurden 30 gesunde Individuen als Kontrollgruppe ausgewertet.

Drei erfahrene Radiologen werteten separat T1w- Spinecho-, STIR-Sequenzen und die Kombination aus T1w- Spinecho- und STIR- Sequenzen der Wirbelsäule aus. Die höchste Sensitivität wies die native T1w- Spinecho-Sequenz mit 71% (Mittelwert) auf. Die Spezifität betrug 89%. In Korrelation zur Histologie betrug die Sensitivität der T1w- Spinecho- Sequenzen 35% für



die geringgradige Infiltration, 89% für die mittelgradige Infiltration und 100% für die hochgradige Infiltration des Knochenmarks. Eine mittel- oder hochgradige Infiltration konnte demnach mit hoher Sensitivität in der MRT detektiert werden. Die Gabe von Kontrastmittel mit Kalkulation des prozentualen Signalintensitätsanstieges verbesserte die Detektionsrate um 7%.

Die prozentuale Kontrastmittelzunahme konnte bei 44 Patienten mit diffuser Infiltration ausgewertet werden. Die histologische Beurteilung der Neovaskularisation des Knochenmarks erfolgte mit anti-CD-34+ Immunostaining. Das Ausmaß der Knochenmarkvaskularisation korrelierte hochsignifikant mit dem Plasmazellgehalt des Knochenmarks ( $p < 0,0001$ ). Die Kontrastmittelzunahme wies ebenso eine signifikante Korrelation zum Grad der Neovaskularisation auf ( $p < 0,05$  bis  $p < 0,001$ ). Die Kontrastmittelzunahme war bei Patienten mit diffuser Myelominfiltration signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Eine signifikante Korrelation konnte zwischen dem Ausmaß des Plasmazellgehalts in der Histologie und der Kontrastmittelzunahme in der MRT nachgewiesen werden ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere Kontrastmittelzunahme betrug 18% in der Kontrollgruppe, 26% bei Patienten mit geringgradig diffuser Infiltration, 49% bei Patienten mit mittelgradig diffuser Infiltration und 90% in der Patientengruppe mit hochgradig diffuser Knochenmarkinfiltration. Der Fettzellgehalt korrelierte invers mit dem Kontrastmittelanstieg ( $p < 0,01$ ). Die pathologische Kontrastmittelzunahme bei Patienten mit diffuser Infiltration bei multiplem Myelom basiert demnach auf einer erhöhten Zellularität durch Plasmazellen, einem verminderten Fettzellgehalt und einer erhöhten Neovaskularisation des Knochenmarks.

## **7. Anhang**

### Visuelle Befundung durch Untersucher 1

Tab. 14: 1. Reading:

	<b>Befall in der Histologie</b>			kein Befall
	gering	mittel	hoch	
kein Befall	13	2	0	28
mittelgradig	4	12	2	2
hochgradig	0	4	8	0

diagnostische Genauigkeit (accuracy) =  $33+28/75 = 0,81$

Tab. 15: 2. Reading:

	<b>Befall in der Histologie</b>			kein Befall
	gering	mittel	hoch	
kein Befall	16	9	1	30
mittelgradig	1	7	2	0
hochgradig	0	2	5	0

accuracy =  $28+30/73 = 0,79$

Tab. 16: 3. Reading:

	<b>Befall in der Histologie</b>			kein Befall
	gering	mittel	hoch	
kein Befall	15	2	0	28
mittelgradig	2	12	0	2
hochgradig	0	4	10	0

accuracy =  $37+28/75 = 0,87$

## Visuelle Befundung durch Untersucher 2

Tab. 17: 1. Reading:

	Befall in der Histologie			kein Befall
	gering	mittel	hoch	
kein Befall	10	2	0	25
mittelgradig	7	11	1	5
hochgradig	0	5	9	0

accuracy =  $30+25/75 = 0,73$

Tab. 18: 2. Reading:

	Befall in der Histologie			kein Befall
	gering	mittel	hoch	
kein Befall	13	5	0	30
mittelgradig	2	7	2	0
hochgradig	2	6	6	0

accuracy =  $26+30/73 = 0,77$

Tab. 19: 3. Reading:

	Befall in der Histologie			kein Befall
	gering	mittel	hoch	
kein Befall	14	2	0	28
mittelgradig	2	11	0	2
hochgradig	1	5	10	0

accuracy =  $35+28/75 = 0,84$

### Visuelle Befundung durch Untersucher 3

Tab. 20: 1. Reading:

	<b>Befall in der Histologie</b>			kein Befall
	gering	mittel	hoch	
kein Befall	10	2	0	27
mittelgradig	7	10	2	3
hochgradig	0	6	8	0

accuracy =  $28+27/75 = 0,73$

Tab. 21: 2. Reading:

	<b>Befall in der Histologie</b>			kein Befall
	gering	mittel	hoch	
kein Befall	13	5	0	30
mittelgradig	4	8	2	0
hochgradig	0	5	6	0

accuracy =  $27+30/73 = 0,78$

Tab. 22: 3. Reading:

	<b>Befall in der Histologie</b>			kein Befall
	gering	mittel	hoch	
kein Befall	11	3	0	29
mittelgradig	6	11	1	1
hochgradig	0	4	9	0

accuracy =  $31+29/75 = 0,8$

### Sensitivität und Spezifität

Zusätzlich wurden Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert für jedes Reading einzeln berechnet.

Folgende Ergebnisse ließen sich durch die Befundungen des Untersuchers 1 ermitteln:

Tab. 23:

	Histologie		Total
	Pathologisch (+)	Normalbefund (-)	
<b>1. Reading</b>			
Pathologisch (+)	30	2	32
Normalbefund (-)	15	28	43
Total	45	30	75

Sensitivität =  $30/45 = 0,67$

Spezifität =  $28/30 = 0,93$

Positiv prädiktiver Wert =  $30/32 = 0,94$

Negativ prädiktiver Wert =  $28/43 = 0,65$

Tab. 24:

	Histologie		Total
	Pathologisch (+)	Normalbefund (-)	
<b>2. Reading</b>			
Pathologisch (+)	17	0	17
Normalbefund (-)	26	30	56
Total	43	30	73

Sensitivität =  $17/43 = 0,395$

Spezifität =  $30/30 = 1,0$

Positiv prädiktiver Wert =  $17/17 = 1,0$

Negativ prädiktiver Wert =  $30/56 = 0,53$

Tab. 25:

	<b>Histologie</b>		Total
	Pathologisch (+)	Normalbefund (-)	
<b>3. Reading</b>			
Pathologisch (+)	28	2	30
Normalbefund (-)	17	28	45
Total	45	30	75

Sensitivität =  $28/45 = 0,62$

Spezifität =  $28/30 = 0,93$

Positiv prädiktiver Wert =  $28/30 = 0,93$

Negativ prädiktiver Wert =  $28/45 = 0,62$

Die Befundungen durch Untersucher 2 ergaben folgende Ergebnisse:

Tab. 26:

	<b>Histologie</b>		Total
	Pathologisch (+)	Normalbefund (-)	
<b>1. Reading</b>			
Pathologisch (+)	33	5	38
Normalbefund (-)	12	25	37
Total	45	30	75

Sensitivität =  $33/45 = 0,73$

Spezifität =  $25/30 = 0,83$

Positiv prädiktiver Wert =  $33/38 = 0,87$

Negativ prädiktiver Wert =  $25/37 = 0,676$

Tab. 27:

	<b>Histologie</b>		Total
	Pathologisch (+)	Normalbefund (-)	
<b>2. Reading</b>			
Pathologisch (+)	25	0	25
Normalbefund (-)	18	30	48
Total	43	30	73

Sensitivität =  $25/43 = 0,58$

Spezifität =  $30/30 = 1,0$

Positiv prädiktiver Wert =  $25/25 = 1,0$

Negativ prädiktiver Wert =  $30/48 = 0,625$

Tab. 28:

	Histologie		Total
	Pathologisch (+)	Normalbefund (-)	
3. Reading			
Pathologisch (+)	29	2	31
Normalbefund (-)	16	28	44
Total	45	30	75

Sensitivität =  $29/45 = 0,64$

Spezifität =  $28/30 = 0,93$

Positiv prädiktiver Wert =  $29/31 = 0,935$

Negativ prädiktiver Wert =  $28/44 = 0,64$

Die Befundungen durch Untersucher 3 lieferten letztendlich diese Ergebnisse:

Tab. 29:

1. Reading	Histologie		Total
	Pathologisch (+)	Normalbefund (-)	
Pathologisch (+)	33	3	36
Normalbefund (-)	12	27	39
Total	45	30	75

Sensitivität =  $33/45 = 0,73$

Spezifität =  $27/30 = 0,9$

Positiv prädiktiver Wert =  $33/36 = 0,92$

Negativ prädiktiver Wert =  $27/39 = 0,69$

Tab. 30:

<b>2. Reading</b>	<b>Histologie</b>		<b>Total</b>
	<b>Pathologisch (+)</b>	<b>Normalbefund (-)</b>	
Pathologisch (+)	25	0	25
Normalbefund (-)	18	30	48
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>30</b>	<b>73</b>

Sensitivität =  $25/43 = 0,58$

Spezifität =  $30/30 = 1,0$

Positiv prädiktiver Wert =  $25/25 = 1,0$

Negativ prädiktiver Wert =  $30/48 = 0,625$

Tab. 31:

<b>3. Reading</b>	<b>Histologie</b>		<b>Total</b>
	<b>Pathologisch (+)</b>	<b>Normalbefund (-)</b>	
Pathologisch (+)	31	1	32
Normalbefund (-)	14	29	43
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>30</b>	<b>75</b>

Sensitivität =  $31/45 = 0,69$

Spezifität =  $29/30 = 0,97$

Positiv prädiktiver Wert =  $31/32 = 0,97$

Negativ prädiktiver Wert =  $29/43 = 0,67$



### Befunder- Übereinstimmung

Übereinstimmung der Befundungen der Untersucher 1 und 2:

Tab. 32: 1. Reading:

<b>Untersucher 2</b>	<b>Untersucher 1</b>		<b>Total</b>
	Befall	kein Befall	
Befall	31	7	38
kein Befall	1	36	37
Total	32	43	75

Kappa = 0,78

Tab. 33: 2. Reading:

<b>Untersucher 2</b>	<b>Untersucher 1</b>		<b>Total</b>
	Befall	kein Befall	
Befall	15	11	26
kein Befall	2	45	47
Total	17	56	73

Kappa = 0,52

Tab. 34: 3. Reading:

<b>Untersucher 2</b>	<b>Untersucher 1</b>		<b>Total</b>
	Befall	kein Befall	
Befall	26	5	31
kein Befall	4	40	44
Total	30	45	75

Kappa = 0,75

Übereinstimmungen der Befundungen der Untersucher 1 und 3:

Tab. 35: 1. Reading:

<b>Untersucher 3</b>	<b>Untersucher 1</b>		<b>Total</b>
	Befall	kein Befall	
Befall	31	4	35
kein Befall	2	38	40
Total	33	42	75

Kappa = 0,84

Tab. 36: 2. Reading:

<b>Untersucher 3</b>	<b>Untersucher 1</b>		<b>Total</b>
	Befall	kein Befall	
Befall	17	8	25
kein Befall	0	48	48
Total	17	56	73

Kappa = 0,74

Tab. 37: 3. Reading:

<b>Untersucher 3</b>	<b>Untersucher 1</b>		<b>Total</b>
	Befall	kein Befall	
Befall	28	4	32
kein Befall	2	41	43
Total	30	45	75

Kappa = 0,84

Übereinstimmungen der Befundungen der Untersucher 2 und 3:

Tab. 38: 1. Reading:

<b>Untersucher 3</b>	<b>Untersucher 2</b>		<b>Total</b>
	Befall	kein Befall	
Befall	34	2	36
kein Befall	4	35	39
Total	38	37	75

Kappa = 0,84

Tab. 39: 2. Reading:

<b>Untersucher 3</b>	<b>Untersucher 2</b>		<b>Total</b>
	Befall	kein Befall	
Befall	18	7	25
kein Befall	8	40	48
Total	26	47	73

Kappa = 0,53

Tab. 40: 3. Reading:

<b>Untersucher 3</b>	<b>Untersucher 2</b>		<b>Total</b>
	Befall	kein Befall	
Befall	27	5	32
kein Befall	4	39	43
Total	31	44	75

Kappa = 0,75

## **8. Literatur**

Abedinpour F, Woitinas F, Fischer N, Enne W. Stadieneinteilung. Manual Multiples Myelom, Tumorzentrum München 2002; 87-88

Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, Stuckey WJ, Wilson HE. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. J Am Med Ass 1969; 208: 1680-1685

Altman DG. Practical statistics for medical research, Chapman and Hall 1997; 403-419

Avrahami E, Tadmor R, Dally O, Hadar H. Early MR demonstration of spinal metastases in patients with normal radiographs and CT and radionuclide bone scans. Journal of Computer Assisted Tomography 1989; 13 (4): 598-602

Avrahami E, Tadmor R, Kaplinsky N. The role of T2- weighted gradient echo in MRI demonstration of spinal multiple myeloma. Spine 1993; 18 (13): 1812-1815

Barlogie B. Plasma cell myeloma. In: Williams WJ, Beutler E et al. Hematology. McGraw- Hill- Publishing Co., New York, 5ed 1995; 1109-1126

Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. Semin Oncol 2001; 28: 577-582

Bartl R. Diagnostisches Konzept. Manual Multiples Myelom, Tumorzentrum München 2002a; 35-36

Bartl R. Gewinnung des Knochenmarkmaterials. Manual Multiples Myeolm, Tumorzentrum München 2002b; 55-57

Bartl R, Diebold J, Kremer M, Permanetter W, Dietzfelbinger H. Morphologische Klassifikation und Stadieneinteilung. Manual Multiples Myelom, Tumorzentrum München 2002c; 89-94

Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, Fateh- Moghadam A, Mahl G, Gierster P, Sund M, Kettner G. Bone marrow histology in myeloma: its importance in diagnosis, prognosis, classification and staging. Br J Haematol 1982; 51: 361-375

Bartl R, Frisch B, Diem H, Mündel M, Nagel D, Lamerz R, Fateh- Moghadam A. Histologic, biochemical and clinical parameters for monitoring multiple myeloma. Cancer 1991; 68: 2241-2250

Bartl R, Frisch B, Fateh- Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histologic classification and staging of multiple myeloma. A retrospective and prospective study of 674 cases. Am J Clin Pathol 1987; 87: 342-355

Bataille A, Boccadoro M, Durie BGM, Klein B, Pileri A. C- reactive protein and  $\beta$ 2- microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. Blood 1992; 80: 733-737

Baur A. Diagnostik des Plasmozytoms mit der MRT. Der Radiologe 2000; 40: 716-722

Baur A. Die Wertigkeit der spinalen MRT in der Diagnose und Beurteilung der Prognose des multiplen Myeloms. Habilitationsschrift, Ludwig- Maximilians-Universität München 2002a

Baur A. Kernspintomographische Infiltrationsmuster beim Plasmozytom mit klinischer und histopathologischer Korrelation. Dissertationsarbeit, Ludwig- Maximilians-Universität München 1995

Baur A, Stäbler A, Bartl R, Lamerz R, Reiser M. Infiltrationsmuster des Plasmozytoms in der Magnetresonanztomographie. Fortschr. Röntgenstr. 1996; 164: 457- 463

Baur A, Stäbler A, Bartl R, Lamerz R, Scheidler J, Reiser M. MRI gadolinium enhancement of bone marrow: age-related changes in normals and in diffuse neoplastic infiltration. Skeletal Radiol 1997; 26: 414-418

Baur A, Stäbler A, Nagel D, Lamerz R, Bartl R, Hiller E, Wendtner C, Bachner F, Reiser M. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon. Cancer 2002b; 95: 1334-45

Baur A, Stäbler A, Reiser M. Bildgebende Diagnostik. Manual Multiples Myelom, Tumorzentrum München 2002c; 45-54

Baur A, Stäbler A, Steinborn M, Schnarkowski P, Pistitsch C, Lamerz R, Bartl R, Reiser M. Magnetresonanztomographie beim Plasmozytom: Wertigkeit verschiedener Sequenzen bei diffuser und fokaler Infiltrationsform. Fortschr. Röntgenstr. 1998; 168: 323- 329

Boccadoro M, Pileri A. Diagnosis, prognosis and standard treatment of multiple myeloma. In: Barlogie B (ed), Multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am 1997; 11, 1: 111-131

Boccadoro M, Pileri A. Prognostic factors in multiple myeloma. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA (eds). Myeloma, biology and management. Oxford University Press 1995; 250- 270

Brasch R, Pham C, Shames D, Roberts T, van Dijke K, van Bruggen N, Mann J, Ostrowitzki, Melnyk O. Assessing tumor angiogenesis using macromolecular MR imaging contrast media. JMRI 1997; 7: 68-74

Daffner RH, Lupetin AR, Dash N, Deeb ZL, Sefczek RJ, Schapiro RL. MRI in the detection of malignant infiltration of bone marrow. Amer J Roentgenol 1986; 146: 353- 358

Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, Ayers D, Tricot G, Badros A, Zangari M, Munshi NC, Anaissie E, Spoon D, Siegel D, Jagannath S, Vesole D, Epstein J, Shaughnessy J, Fassas A, Lim S, Robertson P, Crowley J. Results of high- dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95: 4008-4010

Diebold J. Formenkreis der Plasmazellneoplasien. Eine Übersicht. *Manual Multiples Myelom*, Tumorzentrum München 2002; 5- 9

Dietzfelbinger H, Wick M, Bartl R, Lamerz R. Prognostische Faktoren. *Manual Multiples Myelom*, Tumorzentrum München 2002; 79- 86

Döhner H, Gückel F, Knauf W, Semmler W, van Kaick G, Ho AD, Hunstein W. Magnetic resonance imaging of bone marrow in lymphoproliferative disorders: correlation with bone marrow biopsy. *Br J Haematol* 1989; 73: 12-17

Dooms GC, Fisher MR, Hricak H, Richardson M, Crooks LE, Genant HK. Bone marrow imaging: magnetic resonance studies related to age and sex. *Radiology* 1985; 155: 429-432

Dunnill MS, Anderson JA, Whitehead RO. Quantitative histological studies on age changes in bone. *J Path Bact* 1967; 94: 275-291

Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-854

Folkman J. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *The New England Journal of Medicine* 1995; 333: 1757-1763

Fritz E, Ludwig H, Kundi M. Prognostic relevance of cellular morphology in multiple myeloma. *Blood* 1984; 63: 1072-1079

Fruehwald F, Tscholakoff D, Schwaighofer B, Wicke L, Neuhold A, Ludwig H, Hajek P. Magnetic resonance imaging of the lower vertebral column in patients with multiple myeloma. *Investigative Radiology* 1988; 23: 193-199

Gassel WD. Klinik. *Manual Multiples Myelom*, Tumorzentrum München 2002; 28-34

Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labeling index and  $\beta$ 2- microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C- reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993; 81: 3382-3387

Hawighorst H, Libicher M, Knopp MV, Moehler T, Kauffmann GW, van Kaick G. Evaluation of angiogenesis and perfusion of bone marrow lesions: role of semiquantitative and quantitative dynamic MRI. *Journal of magnetic resonance imaging* 1999; 10: 286-294

Hiller E. Therapeutisches Konzept. *Manual Multiples Myelom*, Tumorzentrum München 2002; 99- 100

Kelly JJ. Neuropathies of monoclonal gammopathies of undetermined significance. In: Kyle RA, Gertz MA. Monoclonal gammopathies and related disorders. Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13: 1203-1210

Keyserlingk D Graf von. Anatomie des Knochenmarks. In: Queißer W (ed) Das Knochenmark. Thieme, Stuttgart 1978; 78-87

Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, Rajkumar SV. Bone marrow angiogenesis in multiple myeloma: effect of therapy. Br J Haematol 2002; 119: 665-671

Kumar S, Witzig TE, Greipp PR, Rajkumar SV. Bone marrow angiogenesis and circulating plasma cells in multiple myeloma. Br J Haematol 2003; 122: 272-274

Kyle RA, Rajkumar SV. Therapeutic application of thalidomide in multiple myeloma. Semin Oncol 2001; 28: 583-587

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977; 33(2): 363-374

Laroche M, Brousset P, Ludot I, Mazieres B, Thiechart M, Attal M. Increased vascularization in myeloma. Eur J Haematol 2001; 66: 89-93

Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, Maldague B, Ferrant A, Michaux JL, Vande Berg BC. Skeletal survey in advanced multiple myeloma : radiographic versus MR imaging survey. Br J Haematol 1999; 106: 35-39

Lepenie J. Knochenmark. In: Bühling, Lepenie, Witt, Intensivkurs: Allgemeine und Spezielle Pathologie. Urban und Schwarzenberg 1995; 336

Libshitz HI, Malthouse SR, Cunnungham D, Mac Vicar AD, Husband JE. Multiple myeloma: appearance at MR imaging. Radiology 1992; 182: 833-837

Linden A, Zankovich R, Theissen P, Diehl V, Schicha H. Malignant lymphoma: bone marrow imaging versus biopsy. Radiology 1989; 173: 335-339

Ludwig H, Tscholakoff D, Neuhold A, Frühwald F, Rasoul S, Fritz E. Magnetic resonance imaging of the spine in multiple myeloma. The Lancet 1987; 364-366

Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A, Bergot C, Arnould A, Fria J, Brouet JC, Femand JP. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. Br J Haematol 1999; 104: 723-729

Medical research council's working party on leukemia in adults. Prognostic features in the third myelomatosis trial. Br J Cancer 1980; 42: 831-840

Moehler TM, Hawighorst H, Neben K, Egerer G, Benner A, Hillengass J, Max R, Ho AD, Goldschmidt H, van Kaick G. Funktionelle Magnetresonanztomographie in Diagnostik und Therapiemonitoring beim Multiplen Myelom, Radiologe 2000; 40: 723-730

Montazel JL, Divine M, Lepage E, Kobeiter H, Breil S, Rahmouni A. Normal spinal bone marrow in adults: dynamic gadolinium- enhanced MR imaging. *Radiology* 2003; 229: 703-709

Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, Weber DM, Delasalle KB, Libshitz HI, Alexanian R. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995; 251-256

Moulopoulos LA, Maris TG, Papanikolaou N, Panagi G, Vlahos L, Dimopoulos MA. Detection of malignant bone marrow involvement with dynamic contrast- enhanced magnetic resonance imaging. *Annals of Oncology* 2003; 14: 152-158

Niemöller K, Jakob C, Heider U, Zavrski I, Eucker J, Kaufmann O, Possinger K, Sezer O. Bone marrow angiogenesis and its correlation with other disease characteristics in multiple myeloma in stage I versus stage II-III. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 234-238

Peest D, Coldewey R, Deicher H, Sailer M, Vykoupil C, Leo R, Georgii A, Karow J, Hoepfner E, Diehl V, Essers U, Gamm H, Glück S, Görg K, Gramatzki M, Hauswaldt C, Heilmann E, Hiemeyer V, Keyserlingk HJ, Kindler A, Oertel J, Planker M, Reinold HM, Schäfer E, Schumacher K, Tirier C, Urbanitz D, Suchy BR, Währisch J. Prognostic value of clinical, laboratory and histological characteristics in multiple myeloma: improved definition of risk groups. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 978-983

Piney A. The anatomy of the bone marrow. *The British Medical Journal* 1922; 792-795

Pruneri G, Ponzoni M, Ferreri AJM, Decarli N, Tresoldi M, Roggi F, Baldessari C, Freschi M, Baldini L, Goldaniga M, Neri A, Carboni N, Bertolini F, Viale G. Microvessel density, a surrogate marker of angiogenesis, is significantly related to survival in multiple myeloma patients. *British Journal of Haematology* 2002; 118: 817-820

Rahmouni A, Divine M, Mathieu D, Golli M, Ha Dao T, Jazaerli N, Anglade MC, Reyes F, Vasile N. Detection of multiple myeloma involving the spine: efficacy of fat-suppression and contrast- enhanced MR imaging. *Am J Roentgenol* 1993a; 160: 1049-1052

Rahmouni A, Divine M, Mathieu D, Golli M, Haioun C, Dao T, Anglade MC, Reyes F, Vasile N. MR appearance of multiple myeloma of the spine before and after treatment. *AJR* 1993b; 160: 1053-1057

Rahmouni A, Montazel JL, Divine M, Lepage E, Belhadj K, Gaulard P, Bouanane M, Golli M, Kobeiter H. Bone marrow with diffuse tumor infiltration in patients with lymphoproliferative diseases: dynamic gadolinium- enhanced MR imaging. *Radiology* 2003; 229: 710-717

Rajkumar SV, Fonseca R, Witzig TE, Gertz MA, Greipp PR. Bone marrow angiogenesis in patients achieving complete response after stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia* 1999; 13: 469-472



Rajkumar SV, Kyle RA. Angiogenesis in multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001; 28: 560-564

Rajkumar SV, Leong T, Roche PC, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE, Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR. Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3111-3116

Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, Schroeder G, Plevak MF, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE, Gertz MA, Kyle RA, Russell SJ, Greipp PR. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and primary amyloidosis. *Clinical Cancer Research* 2002; 8: 2210-2216

Riccardi A, Mora O, Tinelli C, Valentini D, Brugnattelli S, Spanedda R, de Paoli A, Barbarano L, di Stasi M, Giordano M, Delfini C, Nicoletti G, Bergonzi C, Rinaldi, Piccinini L, Ascari E. Long- term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. *Br J Cancer* 2000; 82: 1254-1260

Ries LAG, Hankey BF, Miller BA. Cancer statistics review 1973- 1988. Washington DC, US govt printing office 1991

Saifuddin A, Bann K, Ridgway JP, Butt WP. Bone marrow blood supply in gadolinium- enhanced magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 1994; 23: 455-457

Salmon SE. Plasma cell disorders. In: Wyngaarden JB, Smith LH. *Cecil Textbook of Medicine*. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1988; 1026-1036

Salmon SE, Smith BA. Immunoglobulin synthesis and total body tumor cell number in IgG multiple myeloma. *J Clin Invest* 1970; 49: 1114-1121

Scherer A, Strupp C, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Willers R, Germing U, Gattermann N, Haas R, Mödder U. Dynamische kontrastverstärkte MRT zur Beurteilung der Knochenmarksmikrozirkulation bei malignen hämatologischen Erkrankungen vor und während einer Thalidomidtherapie. *Radiologe* 2002; 42: 222-230

Sezer O, Niemöller K, Eucker J, Jakob C, Kaufmann O, Zavrski I, Dietel M, Possinger K. Bone marrow microvessel density is a prognostic factor for survival in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2000; 79: 574-577

Sezer O, Niemöller K, Kauffmann O, Eucker J, Jakob C, Zavrski I, Possinger K. Decrease of bone marrow angiogenesis in myeloma patients achieving a remission after chemotherapy. *Eur J Haematol* 2001; 66: 238-244

Stäbler A, Baur A, Bartl R, Munker R, Lamerz R, Reiser M. Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MR imaging of multiple myeloma. *AJR* 1996; 167: 1029

Steinborn MM, Heuck AF, Tiling R, Bruegel M, Ganger L, Reiser MF. Whole- body bone marrow MRI in patients with metastatic disease to the skeletal system. J Comput Assist Tomogr 1999; 23: 123- 129

Tertti R, Alanen A, Remes K. The value of magnetic resonance imaging in screening myeloma lesions of the lumbar spine. Br J Haematol 1995; 91: 658-660

Vacca A, di Loreto M, Ribatti D, di Stefano R, Gadaleta- Caldarola G, Iodice G, Caloro D, Dammaco F. Bone marrow of patients with active multiple myeloma: angiogenesis and plasma cell adhesion molecules LFA-1, VLA-4, LAM-1 and CD44. Am J Hematol 1995; 50: 9-14

Vacca A, Ribatti D, Roncali L, Ranieri G, Serio G, Silvestris F, Dammacco F. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. Br J Haematol 1994; 87: 503-508

Vande Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L, Labaisse M, Malghem J, Jamart J, Maldague BE, Ferrant A, Michaux JL. Stage I multiple myeloma: value of MR imaging of the bone marrow in the determination of prognosis. Radiology 1996; 201: 243-246

Weigert F, Reiser M, Pfändner K. Die Darstellung neoplastischer Wirbelveränderungen durch die MR- Tomographie. Fortschr. Röntgenstr. 1987; 146,2: 123-130

Westerhausen M. Die malignen Erkrankungen der Immunzellen der späten Differenzierungsstufe: Plasmozytom, Morbus Waldenström u.a.. In: Queißer W (ed). Das Knochenmark. Thieme, Stuttgart 1978; 686-692

Wick M, Brandt T, Lamerz R, Bartl R. Klinisch- chemische Diagnostik. Manual Multiples Myelom, Tumorzentrum München 2002; 37-44

Woodruff RK, Wadsworth J, Malpas JS, Tobias JS. Clinical staging in multiple myeloma. Br J Haematol 1979; 42: 199-205

## **9. Lebenslauf**

Name:	Vivian Cristina Baltin
Anschrift:	Kampenwandstr. 28 83209 Prien am Chiemsee
Geboren:	11.12.1975 in Bogen
06/1996	Abschluss der allgemeinen Hochschulreife am Ludwig-Thoma- Gymnasium in Prien am Chiemsee
08/1992- 08/1993	Einjähriger Aufenthalt als Austauschschülerin in Montreal/ Kanada
11/1996- 06/2004	Studium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians- Universität in München
08- 09/2001	Famulatur in Hangzhou und Xianyang, China
09- 11/2004	Studienaufenthalt in der Akupunkturklinik David Euler und Kiiko Matsumoto, Newton, MA, USA
Seit 01/2005	Assistenzärztin in der chirurgischen Abteilung der Triamed- Klinik Prien

## **10. Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei meiner Doktormutter PD Dr. Andrea Baur- Melnyk für die Überlassung dieses für mich interessanten Themas, die bereitwillige Unterstützung und kritische Begleitung bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch den „drei erfahrenen Radiologen“ Prof. Dr. Axel Stäbler, Dr. Marc Steinborn und PD Dr. Stefan Schönberg, die sich die Zeit für die Befundung der MRT- Bilder genommen haben.

Prof. Dr. Reiner Bartl möchte ich für die freundliche Unterstützung, die Patientenrekrutierung und die gemeinsame Auswertung der Histologien danken.

Für Hilfestellung bei den zahlreichen statistischen Auswertungen danke ich Herrn Dr. Alexander Buchner.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Studium der Medizin ermöglichten und mich durch ihre Geduld und aufbauenden Worte immer wieder unterstützt haben.